БИБЛИОТЕКА ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Э. М. Алескер

ПЧЕЛИНЫЙ ЯД В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ



Э. М. Алескер

ПЧЕЛИНЫЙ ЯД В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА" 1964

Издание рассчитано на широкий круг врачей, работающих в стационарах и поликлиниках.

Пчелиный яд в качестве лечебного средства успешно применяется в медицинской практике при ревматоидном артрите, спондилоартрозах, невритах, бронхиальной астме и других заболеваниях. Клиническое применение пчелиного яда мало разработано и не систематизировано. Данная монография основывается на опыте клиники внутренних болезней ЛСГМИ и личном опыте автора за пять лет. Автор приводит ценные сведения о механизме действия пчелиного яда, методике лечения, показаниях и противопоказаниях к его применению.

Издательство просит отзывы направлять по адресу:
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, дом 10,
Издательство «Медицина»

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пчелиный яд, вводимый в организм больного путем ужаления пчелами или в очищенном виде, относится к числу старинных средств народной медицины и притом средств очень популярных. Однако отношение к этому виду лечения врачей различных специальностей очень различно. Некоторые исследователи считают его незаменимым и специфически действующим средством при лечении хронических поражений суставов, невритов, бронхиальной астмы и многих других заболеваний. Другие, не отрицая известного лечебного действия пчелиного яда при многих заболеваниях, относят его к числу неспецифических лечебных средств, влияющих на общую реактивность организма, течение аллергических и воспалительных процессов. Наконец, высказываются мнения, что лечение пчелиным ядом должно рассматриваться лишь как один из видов психотерапии, а сам яд никакими лечебными свойствами не обладает. Иными словами, есть «энтузиасты» лечебного применения пчелиного яда и, наоборот, — «скептики».

При таком разнообразии мнений, отсутствии точного знания химического состава яда и содержания в нем веществ, которым можно было бы приписать основное фармакологическое влияние на организм больного, при нечетком понимании механизма действия пчелиного яда, при отсутствии достаточно полно отработанных показаний и противопоказаний к его применению, для рационального использования пчелиного яда с лечебной целью необходимо было клиническое исследование вопроса. По этому пути и пошла Э. М. Алескер. Она наблюдала на протяжении ряда лет больных в обстановке клиники и, применяя пчелиный яд в качестве лечебного средства, изучала разнообразные стороны его действия.

Исследование Э. М. Алескер очень выиграло от того, что вопрос был подвергнут также экспериментальному изучению на животных. Этот раздел работы был выполнен в лаборатории, руководимой действительным членом АМН СССР проф. С. В. Аничковым, в совместных наблюдениях Э. М. Алескер и А. Н. Поскаленко.

В результате многолетнего клинического и экспериментального изучения вопроса автор данной монографии могла прийти к определенным выводам и ответить, как мы думаем, достаточно четко на некоторые из вышеперечисленных вопросов. Так, весьма убедительны данные, вытекающие как из клинических, так и экспериментальных исследований, о стимулирующем влиянии пчелиного яда на секрецию стероидных гормонов корою надпочечников. Это стимулирующее действие исчезает после удаления (у животных) гипофиза. Вытекающий из этих наблюдений вывод о том, что действие пчелиного яда осуществляется в организме через систему гипофиз—кора надпочечника, проливает свет на один из возможных механизмов лечебного влияния этого средства и делает понятным совпадение границ лечебных показаний для пчелиного яда и для стероидных гормонов. И хотя исследования Э. М. Алескер и А. Н. Поскаленко не выясняют до конца вопроса, определяется ли указанное действие пчелиного яда только содержащимся в нем гистамином или оно осуществляется и другими химическими ингредиентами яда, все же сам по себе вывод имеет серьезное клиническое значение. Известно далее, что длительное применение стероидных гормонов может привести к функциональному истощению коры надпочечников. Естественно напрашивается мысль о рациональности в некоторых случаях комбинированного применения стероидных гормонов и пчелиного яда, поскольку последний является стимулятором системы гипофиз—кора надпочечника. Именно к такому выводу приходит автор настоящей монографии.

В своих клинических исследованиях Э. М. Алескер накопила большой опыт лечебного применения пчелиного яда у больных хроническим инфекционным неспецифическим (ревматоидным) полиартритом. Основные выводы ее работы вытекают из изучения этой группы больных. Само собою понятно, что лечение столь затяжной и в большинстве случаев прогрессирующей болезни

не всегда могло быть ограничено применением пчелиного яда, а включало еще другие лекарственные средства, механотерапию, упорную совместную работу врача и больного, направленную на борьбу со «сковыванием» суставов, их разработку. Большой заслугой Э. М. Алескер является то, что умелым применением пчелиного яда, иногда изолированно, иногда в сочетании со стероидными гормонами, ей удавалось добиваться значительного улучшения течения этой тяжелой болезни, а вместе с тем и возможности усиленной функциональной разработки суставного аппарата. В оценке значения пчелиного яда в таком комплексном лечении не всегда легко было отрешиться от известного субъективизма, как это вообще невозможно при изучении лечебного действия любого другого средства. Однако с основными положениями автора монографии о положительном лечебном действии пчелиного яда у больных ревматоидным артритом необходимо согласиться. Другой группой больных, в отношении которых Э. М. Алескер удалось накопить личный опыт по применению пчелиного яда с лечебной целью, в ряде случаев с хорошим эффектом, явились больные бронхиальной астмой.

Большой интерес представляют отдельные наблюдения автора монографии, видевшего несомненный лечебный эффект от применения пчелиного яда у больных склеродермией, нейрофиброматозом, некоторыми формами липодистрофий. В местах введения пчелиного яда и их окружности исчезали соответствующие кожные и мышечные изменения, ликвидировались жировые отложения. Механизм подобного местного действия яда при указанных заболеваниях, так же как и преимущества местного введения яда в район больных суставов при ревматоидном артрите, не может считаться полностью выясненным. Его трудно понять, исходя из представления о действии пчелиного яда через систему гипофиз—кора надпочечника. Таким образом, некоторые стороны действия пчелиного яда требуют еще дальнейших исследований для своего выяснения. Это и естественно. Заслугой автора настоящей монографии является то, что, ответив в результате серьезного клинического изучения лечебного действия пчелиного яда при ряде заболеваний на некоторые вопросы, она выдвигает ряд других, требующих дальнейших исследований. Другой

заслугой Э. М. Алескер является то, что в результате своих наблюдений она приходит к четким практическим рекомендациям по применению пчелиного яда в клинике внутренних болезней, которыми и заканчивает свою книжку.

Думается, что в целом можно признать несомненные достоинства настоящей монографии. Работой Э. М. Алескер сделан определенный шаг вперед в деле серьезного клинического исследования действия пчелиного яда при ряде заболеваний. Хочется пожелать, чтобы монография послужила толчком к дальнейшей клинической и экспериментальной разработке вопросов лечебного применения пчелиного яда, вопросов, издавна поднятых народной медициной и имеющих большое практическое значение.

Проф. *А. А. Кедров*

ВВЕДЕНИЕ

Народная медицина в течение столетий с успехом применяла пчелиный яд при многих заболеваниях. И в настоящее время его используют при ревматоидном артрите, спондилоартрозе, подагре, бронхиальной астме, эндартериите, тромбофлебите и некоторых других заболеваниях, однако еще недостаточно широко и обоснованно.

Мы изучали лечебное действие пчелиного яда в клинике внутренних болезней ЛСГМИ на протяжении пяти лет. Цель работы заключалась в выяснении механизма действия и лечебных эффектов яда при некоторых заболеваниях и определении его места среди других лечебных средств.

Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования показали высокие лечебные качества пчелиного яда. Совершенно отчетливо были выявлены свойства яда, которые могут быть охарактеризованы как антивоспалительные и противоболевые. Эти лечебные свойства пчелиного яда типичны и имеют известное сходство с действием стероидных гормонов и АКТГ. Пчелиный яд, как и кортизон и АКТГ, обладает противоэксудативным влиянием, уменьшает сосудистую проницаемость, воздействует на соединительную ткань. Отчетливо наблюдался местноанестезирующий эффект и десенсибилизирующее действие яда. Применение пчелиного яда у больных выявило ту же направленность некоторых его влияний, что и у стероидных гормонов и АКТГ. В основном это были больные с так называемыми коллагенозами, заболеваниями периферической нервной системы, некоторыми аллергическими и сосудистыми болезнями. Особое значение имело применение пчелиного яда в терапии больных ревматоидным артритом,

у которых использование стероидных гормонов не предотвращало прогрессирования заболевания.

В настоящее время нет сомнений в том, что лечение больных ревматоидным артритом должно быть длительным, многолетним, а в ряде случаев пожизненным. Между тем опыт лечения АКТГ и стероидными гормонами выявил необходимость значительно ограничить их применение при ревматоидном артрите и использовать главным образом при острых формах заболеваний. По данным Дж. X. Глина и В. Г. Кэллгрена (Kellgren), применение стероидных гормонов показано только у 10—15%, а по данным А. И. Нестерова и М. Г. Астапенко — у 30% больных ревматоидным артритом. Но и у этих 10—30% больных гормоны не излечивают ревматоида. Нужны и другие лечебные препараты.

При ревматоидном артрите и других заболеваниях пчелиный яд является не только дополнительным лечебным средством к применяемой стероидной терапии, т. е. ценным кортизон сберегающим средством, но у значительного числа больных пчелиный яд может применяться и без введения стероидных гормонов.

Глава I

К ВОПРОСУ ОБ ИСТОРИИ ПРИМЕНЕНИЯ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Памятники древней культуры свидетельствуют о давнем применении пчел и продуктов их жизнедеятельности в качестве лечебных средств. Возможности использования этих средств были связаны с развитием пчеловодства. Первые сведения о хозяйственном значении пчел известны из найденных росписей в горных пещерах в Испании, в местах стоянок первобытного человека. Эти фрески были написаны пятнадцать тысяч лет тому назад (И. Халифман, 1953). Последующие данные о хозяйственном и лечебном использовании пчел были обнаружены в памятниках Древнего Египта, в рисунках и иероглифах на стенах пирамид и обелисках (Н. П. Иориш, 1956). В папирусах древнеегипетского календаря, относящегося к 1553—1550 гг. до нашей эры, описаны лечебные свойства меда. В других древнеегипетских записях сообщается о применении меда и пчел в качестве мочегонного средства, при желудочных болезнях и при лечении ран. В Китае, Индии и Греции пчелиный яд применяли в качестве противоядия при отравлении растительными и животными ядами. Гиппократ 2400 лет тому назад писал о диуретических и отхаркивающих свойствах меда и пчелиного яда. У Галена и римского историка Плиния имеются описания лечебного применения пчелиного яда в качестве обезболивающего средства, средства, усиливающего пищеварение, а также лекарства для заживления ран. Гален рекомендовал наружное применение пчел для восстановления волос при облысении.

Пчел и мед широко использовали в народной медицине Египта, Вавилона, Греции, Италии, Персии и других стран (Н. М. Артемов, 1941). С лечебной целью употребляли натуральный мед и воск в качестве составной части мазей и пластырей, употребляли в качестве лекарств тела убитых пчел, раздавленных в меду, и золу сожженных пчел. Пчелы, сваренные в меду, давались внутрь при дизентерии; пчелы, раздавленные в меду, применялись наружно при глазных болезнях, зубной боли, заболеваниях десен, карбункулах. Для диуретических целей применялся пчелиный отвар в виде чая. Пользовались также укусами живых пчел.

Применение пчел в качестве терапевтического средства на протяжении многих лет было чисто эмпирическим, основанным на наблюдениях над случайно ужаленными больными и здоровыми людьми. Было замечено, что пчеловоды не болеют ревматизмом и подагрой. Таким образом, главными пропагандистами пчелиной терапии были пчеловоды, они же часто являлись и лекарями.

В начале XIX в. значительно расширилось пчеловодство в России, Германии, Франции, Англии, Чехословакии, Австрии и других странах. В соответствии с увеличением хозяйственного значения пчеловодства распространился и метод лечебного использования пчел. Во второй половине XIX в. методом пчелиных ужалений стали пользоваться врачи. Появились попытки научно обосновать этот метод и описания лечебной практики врачей.

В 1864 г. профессор Петербургской лесной академии М. И. Лукомский описал метод лечения пчелами болезней суставов, невралгии, мигрени, кардиалгии и других острых болевых приступов.

В 1888 г. австрийский врач Филипп Терч (Terc) опубликовал результаты своих многолетних наблюдений; автор лечил ужалениями пчел невралгии, в частности «невралгии головы», ревматизм и другие заболевания. Терч описал высокие лечебные свойства пчелиного яда. Он обратил внимание на то, что больные ревматизмом слабее реагируют на укусы пчел и легче переносят пчелиный яд по сравнению с другими больными и здоровыми людьми. Эту особую реакцию больных ревматизмом на пчелиный яд Терч предложил

использовать для дифференциального диагноза ревматических заболеваний.

Лечебные свойства пчелиного яда все больше привлекали внимание врачей. В отечественной и зарубежной литературе появились десятки сообщений о методах лечения. Успешная терапия пчелиными ужалениями описана И. В. Любарским (1897), Энли-Уокер (Anley-Walker, 1908) и другими. В 1897—1915 гг. появились работы профессора педиатрии Пражского университета Лангера (Langer), посвященные химии и фармакологии пчелиного яда и лечебному его применению у детей и взрослых. Лангер первый приготовил водный раствор, содержащий яд от 5 до 15 пчел в 10 *мл* физиологического раствора. В 1927 году в заводских условиях были изготовлены более совершенные препараты пчелиного яда, которые в настоящее время широко представлены в разных странах.

В последние 30—40 лет научной разработке вопросов действия пчелиного яда уделялось большое внимание. Наиболее систематически и со значительными научными результатами велись такие работы в СССР и некоторых других странах.

В Советском Союзе изучение проблемы применения продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии наиболее широко проводятся Н. М. Артемовым с сотрудниками, Е. П. Фишковым, И. Ф. Кононенко, З. К. Каримовой и В. П. Кивалкиной, Т. В. Виноградовой, А. Н. Зебальдтом, Г. П. Зайцевым, Л. Н. Брайнисом и другими исследователями.

Глава II

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Пчелиный яд вырабатывается специальной железой пчелы и накапливается в так называемом пчелином ядовитом пузыре. По наблюдению Форстера (1949), только на второй день жизни пчелы в ее ядовитом пузыре обнаруживают пчелиный яд в количестве 0,04 *мг*.

В последующие дни количество яда в пузыре увеличивается; однако пчела может использовать свой яд в качестве оружия защиты лишь на пятнадцатый день жизни. С этого времени пузырь пчелы начинает дегенерировать и прекращает производство яда. После опорожнения пузыря (после ужаления) пчелы не обладают способностью вновь, во второй раз, вырабатывать яд. Через несколько часов после ужаления пчела погибает.

Запас яда у одной пчелы равен 0,3—0,8 *мг* и колеблется в зависимости от возраста и времени года.

Пчелиный яд представляет собой прозрачную коллоидную жидкость со значительным (до 41%) плотным осадком (Е. Н. Гронсберг, Т. Е. Калинина, С. Н. Фертельмейстер, 1949). По данным Форстера, 0,3 *мг* жидкого яда соответствует 0,1 *мг* сухого яда. Яд имеет кислую реакцию, горький вкус и острый ароматический запах. Эфиром экстрагируется из пчелиного яда ароматическое летучее вещество. Действующая часть пчелиного яда осаждается без инактивации концентрированным аммиаком, 96°-ным этиловым спиртом, ацетоном, пикриновой кислотой. Пчелиный яд легко растворяется в воде, слабом растворе муравьиной кислоты, 60°-ном спирте.

Лангер (1897, 1915) считал, что пчелиный яд — это органическое термостабильное основание со свойственными алкалоидам реакциями. Холод и замораживание, так же как и высокая температура, не уничтожают его свойств. При стерилизации в автоклаве на протяжении 60 *мин* при 115° или пастеризации в течение трех часов пчелиный яд сохраняет свою активность более четырех месяцев. Бек (Beck, 1935) установил, что пчелиный яд в сухом виде может храниться годами без утраты своих токсических свойств. Яд устойчив к действию щелочей и кислот. Однако под влиянием жизнедеятельности некоторых бактерий и пищеварительных ферментов происходит инактивация яда.

Моргенрот и Карпи (Morgenrodh u. Carpi, 1906) полагали, что пчелиный яд является липоидом. Активной частью яда они признавали липоидное вещество — пролецитид, который в соединении с лецитином образовывал токсолецитин. Указанные вещества авторы считали антигенами, обладающими гемолитическими свойствами.

Флюри (Flury, 1920) выяснил, что основание, выделенное Лангером из пчелиного яда и очищенное от побочных белковых веществ, сложно по своему строению. Он подверг очищенный пчелиный яд расщеплению пищеварительными ферментами. При гидролизе пчелиного яда соляной кислотой Флюри получил следующие составные части: триптофан, холин, глицерин, фосфорную кислоту, пальметиновую кислоту, ненасыщенные высокомолекулярные жирные кислоты и низкие летучие жирные кислоты.

Эссек, Марковиц и Манн (Essek, Marcowitz, Mann, 1930), Тетч и Вольф (Tetsch, Wolff, 1934), Райперт (Reipert, 1937) обнаружили в пчелином яде гистамин, а затем выделили его в количестве 0,06 до 1,0%.

Особое значение приобрели работы Райперта. При помощи алкоголя он получил очищенный яд и определил его белковую субстанцию. Тетч и Вольф пикриновой кислотой извлекли из пчелиного яда токсическую фракцию яда и гистамин. Хан (Hahn, 1939) с сотрудниками выяснили, что пчелиный яд состоит из двух белковых компонентов. Один из компонентов быстро диализируется через пленку и вызывает у животных судороги. Другой компонент яда медленно диализируется и оказывает парализующее влияние на дыхательный центр. Хан также обнаружил в пчелином яде гистамин и, кроме того, в больших количествах магний и следы железа. В дальнейшем выяснили липоидный состав пчелиного яда. Было установлено, что эти липоиды представляют собой стерины (Тетч и Вольф).

Значительную ясность вопросы химии и фармакологии пчелиного яда, чистоты отдельных его компонентов приобрели в исследованиях последних лет (Нейман — Neumann, 1951, 1958; Фишер — Fischer, 1953; Габерман — Habermann, 1954, 1957; Артемов, 1951, 1962).

Методом электрофореза на бумаге и хроматографии было выяснено, что пчелиный яд — это комплекс белков, который можно разделить на несколько групп, по крайней мере на восемь фракций. Из этого комплекса белков были выделены три фракции яда, обозначенные как нулевая (Ф-0), фракция 1 (Ф-1) и фракция 2 (Ф-2).

Нейман и Габерман (1954, 1955) изучили выделенные из пикрата пчелиного яда две фракции. Они выяснили, что при электрофоретическом исследовании эти

фракции яда направляются к катоду (в отличие, например, от змеиного яда, передвигающегося к аноду) и движутся с различной скоростью. Одна из этих фракций, более быстро движущаяся, фракция Ф-1, имеет высокий зубец. Следующий, низкий, зубец на фореграмме представлен более медленной фракцией — Ф-2. Зубец этот не единый, и очерчен в виде комплекса зубцов. Из этих дополнительных зубцов в дальнейшем были изучены еще два и отнесены к гистамину (Тетч и Вольф, 1934) и ацетилхолину (Хеншлер — Henschler, 1954, 1956). Остальные зубцы (группы белков) химически до настоящего времени еще не определены.

При электрофорезе, по Тизелиусу, было установлено, что изоэлектрические точки обеих выделенных фракций яда находятся в щелочной среде и близки друг к другу. Для фракции 1-й pH равен 11, для фракции 2-й pH равен 10. В более сильной щелочной среде фракция 2-я теряет свои токсические свойства. В кислом растворе электрофорез пчелиного яда не вызывает разделения фракций.

До настоящего времени не выяснены химические, а также фармакологические особенности нулевой фракции яда (Ф-0). Установлено лишь, что белки Ф-0 лишены ядовитого действия, их считают балластными белками. Фракция 1-я обладает токсическим действием и представляет собой устойчивый к высокой температуре белок с молекулярным весом 35 000, названный мелиттином. Все три фракции пчелиного яда являются протаминами. В состав пчелиного яда, по данным Фишера и Неймана (Fischer u. Neumann, 1953), входят углерод, водород, азот, сера, фосфор, магний, кальций и другие элементы в следующих количественных соотношениях:

C	40—45	S	1,0	Cl	7,0
H	7,5	P	0,4	Ca	0,2
N	15,0	Mg	0,4		

Фишер и Дорфель (Fischer u. Dörfel, 1953), Нейман (1953) при хроматографическом исследовании нашли в 1-й фракции яда 13 аминокислот и качественно их определили. К ним относятся: гликокол, аланин, волин, лейцин, изолейцин, серин, трионин, лизин, аргинин, аспарогеновая кислота, глютаминовая кислота, триптофан, пролин.

В состав фракции 2-й пчелиного яда входят 18 аминокислот, из числа которых 13 идентичны составу фракции 1-й яда. Кроме того, во фракции 2-й имеется еще 5 следующих аминокислот: тирозин, цистин, метионин, фенилаланин и гистидин. Фракция 2-я не токсична при внутривенном введении. Она содержит 2 активных фермента: фосфолипазу А и гиалуронидазу (Хан, 1939; Жак — Jaques, 1955; Габерман, 1957; Л. П. Пегасова и В. А. Носкова, 1961).

Фермент фосфолипаза А обладает способностью путем расщепления ненасыщенных жирных кислот превращать лецитин в ядовитое вещество — лизолецитин, который вызывает гемолиз эритроцитов.

Второй фермент, обнаруженный во фракции 2-й, — гиалуронидаза является специфическим энзимом гиалуроновой кислоты.

Методами электрофореза на бумаге и хроматографии Хеншлер (1954) доказал, что в пчелином яде содержится ацетилхолин в высокой концентрации. По определению Хеншлера количество ацетилхолина в пчелином яде столь высоко, что несравнимо с его содержанием в любых других животных тканях.

Резюмируя краткий обзор сведений о химическом составе пчелиного яда, можно отметить, что этот яд представляет собою протеингидрохлорид, высокоустойчивый к изменениям температуры и воздействию кислот и щелочей.

Составными частями пчелиного яда являются липоиды из группы стеринов, белки, органические кислоты. Углеводы не обнаружены в яде.

Из комплекса белков пчелиного яда выделены 3 фракции, из которых изучены 2: фракция 1-я и фракция 2-я. Изучен аминокислотный и ферментативный состав этих двух фракций яда, их токсичность и фармакологическое действие. В составе фракции 1-й были обнаружены наиболее ядовитые для организма животных белки и выяснено отсутствие ферментов. Фракция 2-я оказалась неядовитой и состоящей из двух активных ферментов: фосфолипазы А и гиалуронидазы.

В пчелином яде были обнаружены и выделены гистамин в небольших дозах и ацетилхолин в высокой концентрации. Вопрос о взаимосвязи различных химических компонентов пчелиного яда не изучен.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Основой ранних химико-биологических исследований пчелиного яда были представления о том, что токсическая активность яда связана только с одним каким-нибудь из его химических компонентов.

В первоначальных исследованиях имелись указания на то, что в состав пчелиного яда входит муравьиная кислота, которая обусловливает основное действие яда. В последующем Лангер (1897, 1915) и Флюри (1920) опровергли это утверждение. Они установили, что муравьиная кислота не вызывает общетоксического действия, свойственного пчелиному яду, и повинна лишь в появлении боли и признаков ограниченного воспаления кожи.

Другие исследователи (Моргенрот и Карпи, 1906) предполагали, что токсическое действие яда на организм осуществляется за счет его липоидов.

Флюри (1920) считал действующим началом пчелиного яда вещество, близкое к сапстоксинам животного происхождения (змеиному яду), которое оказывает общетоксическое, гемолитическое и другие влияния.

Присутствие в пчелином яде гистамина и сходство вызываемых им реакций с гистаминными реакциями побудило некоторых авторов объяснить действие пчелиного яда гистамином. Фельдберг и Келуэй (Feldberg u. Kellaway, 1937, 1938), Аккерман и Майер (Ackermann, Mauer, 1944) полагали, однако, что гистамин пчелиного яда лишь катализирует освобождение тканевого гистамина, за счет которого и наступают общие и местные токсические реакции.

В дальнейшем выяснилось, что многие реакции, вызываемые пчелиным ядом, в частности действие на мышцы, на сердце, на изолированную кишку морской свинки и другие реакции, не вполне идентичны действию гистамина (Нейман, 1954).

Известны также исследования, характеризующие пчелиный яд как комплекс нескольких биологически активных веществ. К таким исследованиям относится сообщение Цезаря Физилиса (Phisalix, 1904), который изучал действие пчелиного яда в эксперименте на воробьях. Он предполагал, что местное токсическое действие (воспаление и некроз ткани), судорожный эффект

и паралич дыхательного центра вызываются различными токсинами яда.

Пчелиный яд в больших дозах вызывает гемолиз эритроцитов (Лангер, 1897; Флюри, 1920; Эссек, Марковиц и Манн, 1930; Артемов, 1951). Гемолитическим действием обладают 1-я и 2-я фракции яда, но гемолизирующее действие их на эритроциты осуществляется различным путем (Нейман, 1954). Фракции 1-й свойствен прямой гемолиз эритроцитов, в то время как фракции 2-й присущ непрямой гемолиз. Фосфолипаза А, из состава фракции 2-й яда, обладает способностью путем расщепления ненасыщенных жирных кислот превращать лецитин в лизолецитин, который и вызывает гемолиз эритроцитов. Фосфолипаза А вызывает цитолиз и других клеток организма.

Выяснено, что фосфолипаза А влияет на некоторые ферментативные процессы. Этот фермент тормозит дегидрацию янтарной кислоты из кашицы мышц лягушки и, кроме того, инактивирует тромбокиназу (Нейман, 1954).

В литературе отмечено влияние пчелиного яда на процессы свертывания крови. В опытах на кроликах Артюс (Arthus, 1919) и Лисси (Lyssi, 1921) показали, in vivo, что при внутривенном введении пчелиного яда наступает понижение свертываемости крови. Торможение свертываемости крови и ее гемолиз наблюдали Эссек, Марковиц и Манн (1930), Бине и Бурстен (Binet, Burstein, 1939), Н. М. Артемов и Т. А. Шухгальтер (1951).

При введении токсических доз пчелиного яда собакам продолжительность свертывания крови увеличивалась с 3 до 30 *мин* (Бине и Бурстен). По исследованиям Артемова, при употреблении летальных доз пчелиного яда кровь вообще теряет способность к свертыванию.

В большой серии экспериментальных работ Артемов с сотрудниками (1962) изучали механизм влияния пчелиного яда на процессы свертывания крови. Авторы выяснили, что токсические дозы яда подавляют у животных действие фермента, участвующего в процессе свертывания крови, путем угнетения ферментативной активности тромбокиназы. Исследования Артемова показали, что пчелиный яд вызывает изменение свертывае-

мости крови рефлекторным путем. В венозной части большого круга кровообращения расположены рефлексогенные зоны. Действие пчелиного яда на эти зоны проявляется в замедлении свертывания крови. Раздражение пчелиным ядом рецепторных зон, расположенных в артериальной части большого круга и в малом круге, вызывает уже не замедление, а ускорение свертываемости.

Как указывалось выше, в пчелином яде также был обнаружен фермент гиалуронидаза. Гиалуронидаза считается энзимом гиалуроновой кислоты, входящей в состав мукополисахаридов, — из комплекса муцинов соединительной ткани. Известно, что увеличение содержания гиалуронидазы вызывает изменения гиалуроновой кислоты, в результате которых повышается проницаемость различных мембран и нарушается межуточный обмен.

Система гиалуроновая кислота — гиалуронидаза имеет большое значение при ревматических и других заболеваниях. Существенную роль при этом отводят стрептококку и фактору его распространения — гиалуронидазе (Е. И. Чазов, 1956; Е. П. Степанян и Г. Е. Перчикова, 1956).

Имеется предположение, что гиалуронидаза способствует проникновению пчелиного яда в ткани и этим усиливает его действие в организме (Н. М. Артемов, 1962). По исследованиям Габермана (1957), активность гиалуронидазы пчелы во много раз превосходит активность этого фермента из других организмов и тканей.

Пчелиный яд оказывает влияние на гладкую и поперечнополосатую мускулатуру и находящиеся в них нервные окончания. Флюри (1920), Артемов (1939, 1962), Габерман (1956) выяснили на животных, что пчелиный яд вызывает тоническое сокращение гладких и поперечнополосатых мышц, напоминающее сокращение, вызванное ацетилхолином.

Пчелиный яд обладает ганглиоблокирующим действием. Этот эффект яда был описан Н. М. Артемовым (1939, 1962) и Габерманом (1956, 1957). Артемов с сотрудниками в опытах на животных показали, что пчелиный яд нарушает передачу нервного возбуждения в ганглиях вегетативной нервной системы. Они также

доказали, что пчелиный яд блокирует передачу нервного импульса с блуждающего нерва на сердце лягушки. Было выяснено, что концентрации яда в разведении 1 : 500 000 активно воздействуют на деятельность сердца. Бóльшие же концентрации (разведение 1 : 5000 и ниже) вызывают необратимую остановку сердечной деятельности — контрактуру и паралич.

Габерман обнаружил ганглиоблокирующее действие пчелиного яда в опытах на кошках. Яд в небольших дозах первоначально вызывал возбуждение вегетативных ганглий, которое в дальнейшем при токсических дозах переходило в паралич.

Некоторые авторы предполагают (Артемов, 1962), что ганглиоблокирующий эффект пчелиного яда осуществляется благодаря обнаруженному в яде ацетилхолину. Х. С. Каштоянц (1947) и другие исследователи доказали возможность блокирования передачи нервного возбуждения блуждающего нерва путем нарушения нормального хода метаболических процессов, связанных с синтезом, превращениями и распадом ацетилхолина.

Согласно исследованиям Неймана (1951, 1958), возбуждающее действие пчелиного яда на сердце лягушки и на изолированную кишку морской свинки не может быть объяснено исключительно действием ацетилхолина или гистамина, содержащихся в составе яда. Нейман установил, что это возбуждающее действие присуще именно пчелиному яду, в частности фракции 1-й.

Эссек, Марковиц и Манн (1930), Фельдберг и Келуэй (1938) установили влияние пчелиного яда на сосуды и его гипотензивный эффект. Другие авторы (Н. М. Артемов, 1951) обнаружили увеличение проницаемости сосудов даже от небольших доз яда.

Пчелиному яду свойственно местное и общетоксическое действие. Местное действие пчелиного яда проявляется в воспалительной реакции. Инъекция пчелиного яда или укус пчелы вызывают жгучую боль, красноту, жар и отек кожи с некрозом в центре на месте укуса. Величина этого инфильтрата может быть размером от просяного зерна до гусиного яйца. Иногда воспалительный процесс распространяется широко, наподобие рожистого воспаления и сопровождается местным или общим зудом кожи. Местные воспалительные реакции могут проявиться сразу вслед за введением яда или же

спустя сутки. Как правило, все эти симптомы исчезают через 24—48 *ч.*

Слизистые оболочки и конъюнктивы глаз реагируют на пчелиный яд сильнее, нежели кожа (Лангер, 1897). Нанесение яда на конъюнктиву вызывает гнойный воспалительный процесс. Реакция эта была предложена Лангером в качестве биологического теста при испытании активности яда.

Общетоксическая реакция на пчелиный яд может возникнуть после ужалений 300—500 и большего числа пчел. Однако токсические проявления иногда наблюдаются и при укусах единичных пчел. Эта реакция после ужаления пчел заключается в появлении легкой головной боли, головокружении и повышении температуры. В более редких случаях возникают рвота и понос. Обычно на другой день после ужаления все эти явления исчезают.

Описаны редкие случаи идиосинкразии и аллергии к пчелиному яду. Так, например, Форстер (1949) наблюдал у пчеловодов случаи бронхиальной астмы от запаха пчел. В другом случае М. А. Авиосор (1930) описал тяжелый шок после одного укуса пчелой.

Общетоксическое действие пчелиного яда хорошо изучено (Эссек, Марковиц, Манн, 1930). У животных под влиянием смертельных доз яда развиваются симптомы тяжелого шока с поражением нервной системы и органов кровообращения. У них обнаруживается гемолиз эритроцитов, понижение свертываемости крови, увеличение проницаемости сосудов с последующим обеднением плазмы белками и развитием геморрагий во внутренних органах. При смертельном отравлении животных пчелиным ядом развиваются тонические и клонические судороги скелетной мускулатуры; смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Мазо, Лабегор и Муассинак (Mazaud, Labegorre, Moissinac, 1957) наблюдали случай смерти пятидесятилетней женщины после укусов 400 пчел и описали четыре клинические стадии данного случая отравления ядом. В первой фазе был отмечен первичный шок; во второй фазе наступило кратковременное улучшение, но вскоре развилось удушье вследствие бронхоспазма; в третьей фазе наступил вторичный шок; четвертая фаза характеризовалась общей интоксикацией и гемолизом.

В литературе описаны отравления людей и животных с летальным исходом после случайных 300—1000 укусов пчелами. Лишь в очень редких случаях описаны смертельные исходы от единичных ужалений (Н. П. Кравец, 1957). Развитие шока при этом связывают с высокой чувствительностью к яду, а также особенностями места ужалений. Наиболее ранимыми у человека являются боковые части шеи на месте проекции разветвления sinus carotici, а также область верхнего века и глотки.

Следует отметить, что между токсическими и летальными дозами пчелиного яда и дозами терапевтического действия существует большая разница. Изучая общетоксическое действие яда, Тетч и Вольф (1934) установили, что смертельная доза сухого очищенного яда для крыс составляет от 6 до 10 *мг/кг* веса животного при внутривенном его введении. При внутрикожных инъекциях смертельная доза для мышей (по Райперту) равна 4 *мг/кг* веса. Нейман и Габерман (1954) применяли раствор яда от 1 : 1000 до 1 : 4000. Эти концентрации оказались смертельными для белых мышей весом в 15—20 *г* в дозе 0,1—0,2 *мл* яда. Обычно смерть наступала спустя 30 *сек*, иногда же мышь жила после отравления 24 *ч*.

Фишер и Нейман (1953) выяснили, что летальная доза фракции 1-й для белых мышей составляет 3,5 *γ/г* веса при введении яда в хвостовую вену животных.

Исследования показали, что общетоксическое действие осуществляется только фракцией 1-й яда. Н. М. Артемов полагает, что в основе сложного синдрома отравления пчелиным ядом нетрудно увидеть синдром адаптации, описанный Селье. Адаптационный синдром Селье характеризует защитно-приспособительную реакцию организма на вредность. Состояние напряжения гипофизарно-надпочечниковой системы представляет собой звено в общей системе адаптации. Влияние пчелиного яда на систему гипофиз—кора надпочечников доказывается стимуляцией защиты организма против вредности. При несмертельной дозе яда симптомы шока постепенно исчезают или в дальнейшем развивается противоположное состояние — контршок. Контршок, по Артемову, можно усмотреть в развитии после шока резистентности к пчелиному яду.

На стимуляцию пчелиным ядом гипофизарно-надпочечниковой системы указывают Вейдман и Моллер (Weidmann, Möller, 1953; Н. М. Артемов, Л. Н. Тарасова, А. А. Филимонова, 1961). При этом возбуждающее влияние яда доказывается понижением содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, развитием эозинопении и лимфоцитопении у животных.

Артемов изучал также влияние несмертельных доз пчелиного яда на корковые нервные процессы у белых крыс. Он наблюдал у подопытных животных после введения яда ослабление условных рефлексов и развитие разлитого охранительного торможения. Эти явления со стороны центральной нервной системы, как и гипофизарно-надпочечниковую реакцию, автор рассматривает как звенья в общей неспецифической защитной реакции в ответ на токсическое действие яда.

Антибиотические свойства пчелиного яда

Антибиотическое действие пчелиного яда относится к малоизвестным его свойствам и, по существу, медицинской практикой не используется. Однако отдельные попытки выяснения этих свойств предпринимались.

Физилис (1922), затем Шмидт-Ланге (Schmidt-Lange, 1941) первые сообщили об антибиотических свойствах пчелиного яда, что было подтверждено в последующих исследованиях.

Ортель и Марквардт (Ortel, Markwardt, 1955) сообщили об изучении ими бактерицидных свойств очищенного препарата пчелиного яда и его отдельных фракций на 216 штаммах 17 различных видов бактерий. Они отметили, что пчелиный яд обладает бактерицидным и бактериостатическим действием и что это свойство присуще только фракции 1-й яда. По данным Ортсля и Маркварда, более чувствительными к пчелиному яду оказались грамположительные бактерии. Для них губительными были дозы яда, выраженные в гаммах от 0,5—100 γ. Наиболее чувствительными оказались культуры Listeria monocytogenes. Смертельными дозами для них были концентрации яда 6,2 *γ/мл*.

Культуры гемолитических и зеленящих стрептококков были одинаково чувствительны к яду в дозе 25 *γ/мл*. Одинаковая чувствительность к яду была выявлена

у культур пенициллин-чувствительных и пенициллин-резистентных стафилококков. Наиболее резистентными оказались культуры протея, пиоцианеум и кишечной палочки, которые были чувствительны к концентрации яда 10 *мг/мл*. Возбудители сальмонеллезных и дизентерийных инфекций были чувствительны к дозам яда от 1—0,25 *мг/мл*.

И. Ф. Кононенко (1956) изучал антибиотические свойства препарата пчелиного яда (мелиссина) в лабораторных условиях и в стационаре при санации дифтерийных и стафилококковых бактерионосителей. Автор сообщает, что препарат оказался активным против 19 штаммов бактерий — пиогенных кокков, дифтерии и туберкулезных палочек. Бактерицидные концентрации приводили к полному подавлению роста и размножения указанных бактерий. Золотистый стафилококк в слизи из зева после двухдневной санации не обнаруживался. Аналогичные данные автор наблюдал при санации дифтерийных бактерионосителей.

Об антибиотических свойствах пчелиного яда свидетельствуют и наши наблюдения при его клиническом использовании. Проводя в течение нескольких лет множество инъекций яда и ужалений пчел, мы не наблюдали бактериальных осложнений, несмотря на то, что не пользовались при этом дезинфицирующими средствами.

Нами совместно с Г. Г. Ключаревой в 1960 г. было изучено антибиотическое действие препарата пчелиного яда (апизартрон) на ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий. Как и в опытах предыдущих авторов, наиболее чувствительными к яду оказались грамположительные бактерии. В наших опытах значительные концентрации бактериальных клеток ($5 \cdot 10^8$/*мл*) приводились в контакт с различными количествами яда. Из указанных смесей делались высевы после различного времени контакта бактерий с ядом. В высевах через сутки задерживающее действие проявлялось при концентрации яда 370 γ/*мл*. Через двое суток задержка роста бактерий наблюдалась при концентрации яда 40 γ/*мл*. Таким образом, при более длительном контакте бактерий с ядом антибиотические свойства его выявляются и в более низких концентрациях яда в жидкости.

Стафилококковые культуры в первые же дни в большинстве случаев были высоко чувствительны к пчелиному яду в концентрации 40—20 *γ/мл.*

Культура кишечной палочки (в том числе и ряд энтеропатогенных штаммов) была чувствительна только в концентрации яда 1—1,5 *мг* и выше на 1 *мл.*

Обнаружены антибиотические свойства не только пчелиного яда, но и других продуктов жизнедеятельности пчел. Леви (Levie, 1959), обследуя ульи внутри, выявил наличие в них бактерицидных веществ против бактерий, повинных в заболеваниях потомства пчел, что, по мнению автора, обусловлено бактерицидным действием пчелиного яда, пыльцы, меда и маточкина молочка.

Сильным антимикробным свойством обладает также и прополис — так называемый пчелиный клей. Препараты прополиса используют в качестве сильных антибиотических средств в ветеринарии (В. П. Кивалкина, 1960; И. Ф. Казаков, И. А. Аристов, К. А. Савина, 1960; К. Г. Идрисова, 1960), а также в медицинской практике (З. Х. Каримова, 1960; И. М. Рабинович, 1960; А. И. Марченко, 1960; М. А. Степанова, 1960).

Об иммунитете к пчелиному яду

По вопросу об иммунитете к пчелиному яду имеется большая литература. Во многих исследованиях утверждается, что пчелиный яд способен вызывать иммунитет. Доказательством антигенных свойств пчелиного яда служили анафилактические реакции при повторных введениях яда у здоровых и больных людей.

Артюс еще в 1922 г. утверждал, что признаки анафилактического шока напоминают интоксикацию ядовитыми белками. Перрен и Куано (Perrin et Cuénot, 1933) полагали, что пчелиный яд является антигеном и может давать различные аллергические реакции и иммунитет.

Мы также наблюдали аллергические реакции на введение пчелиного яда у больных и здоровых людей при использовании как больших, так и малых доз яда.

Примером приобретенной анафилактической сенсибилизации могут служить другие случаи, когда после введения больших доз яда вводились малые дозы и при этом наблюдались некрозы кожи в местах введения яда в виде феномена Артюса.

Существуют давние наблюдения над пчеловодами, которые, подвергаясь систематическим ужалениям пчел, как бы привыкают к пчелиному яду и теряют анафилактические реакции к нему; они даже легко переносят ежедневные укусы до 300 пчел.

Лангер произвел опрос пчеловодов. Данные опроса показали, что из 164 пасечников 11 с самого начала были невосприимчивы к пчелиному яду; 27 пчеловодов остро реагировали на яд и не изменили своей реакции в течение ряда лет. Остальные 126 спустя несколько лет работы на пасеке стали невосприимчивыми к укусам пчел. У всех пасечников восприимчивость была выше весной и ослабевала летом и осенью.

Форстер установил существование местного иммунитета у пчеловодов: те места тела, которые подвергались укусам пчел, не давали воспалительных реакций при повторных укусах.

На основании приобретения пчеловодами низкой чувствительности к пчелиному яду был эмпирически решен вопрос об его иммунных свойствах.

В литературе имеются указания о наличии видового иммунитета к пчелиному яду (Н. М. Артемов, 1941; Форстер, 1949; И. Халифман, 1953). Нечувствительны к пчелиному яду жабы и тритоны, змеи, черепахи, цапли, медведи, скунсы и ежи.

Современные исследования по вопросу об иммунитете к пчелиному яду содержат противоречивые данные. По аналогии со змеиными ядами были сделаны попытки получить активный иммунитет у животных путем их иммунизации пчелиным ядом. Долд (Dold, 1917), Бинет и Бурстен (1939), Антон (Anton, 1944) в многократных опытах не смогли получить антитоксины против пчелиного яда в крови животных. Также не были обнаружены специфические антитела к пчелиному яду в крови у пчеловодов.

Габерман, Мамауд и Кареми (Habermann, Mahmoud u. Karemi, 1956) в опытах на кроликах при внутривенном введении яда получили антифосфолипазу и антигиалуронидазу в сыворотке крови Эти опыты явились доказательством иммунных свойств фракции 2-й пчелиного яда. Фракция 1-я подобными признаками не обладала.

Вопрос о значении так называемых балластных белков пчелиного яда в приобретении иммунитета в настоя-

щее время не изучен. Нет еще удовлетворительного объяснения «привыкания» пчеловодов к этому яду. Отсутствие прямых доказательств иммуногенности пчелиного яда затрудняет объяснение факта приобретения резистентности к нему. Вопрос об иммуногенных свойствах пчелиного яда ждет своего разрешения.

Итак, резюмируя, следует отметить, что пчелиному яду свойственно как терапевтическое, так и токсическое действие на организм человека и животных. Одним из основных его свойств является стимулирующее действие на гипофиз.

Фракция 1-я пчелиного яда обладает прямым блокирующим действием на ганглии вегетативной нервной системы, возбуждает гладкую и поперечнополосатую мускулатуру и нервные окончания в них, влияет на сосуды и вызывает кратковременное понижение артериального давления. Она также оказывает местное раздражающее, общетоксическое и антибиотическое действие.

Фракция 2-я пчелиного яда оказывает влияние на некоторые ферментативные процессы. Эта фракция за счет гиалуронидазы повышает проницаемость различных мембран и уменьшает вязкость соединительной ткани. Фракция 2-я также активирует тромбокиназу и понижает свертываемость крови.

Обе фракции пчелиного яда в токсических дозах вызывают гемолиз эритроцитов.

Глава III

ЛЕЧЕБНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

По мнению многих авторов (Терч, Лангер и другие), основным лечебным свойством пчелиного яда является его противовоспалительное, противоболевое и десенсибилизирующее действие на организм. Этот метод лечения применяют при ревматоидном артрите, подагре, спондилоартрозе, бронхиальной астме, различных невритах и миалгиях, эндартериите. В литературе сообщается о большом опыте, накопленном при лечении пчелиным ядом некоторых заболеваний.

ЭНДАРТЕРИИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Облитерирующий эндартериит (эндартериоз) рассматривают как общее системное нейрососудистое заболевание, часто сочетающееся с атеросклеротическим поражением сосудов конечностей. Лечение этого заболевания представляет большие трудности. Применение пчелиного яда при этом заболевании основано на его сосудорасширяющем и обезболивающем действии и на улучшении коллатерального кровообращения.

Г. П. Зайцев и В. Т. Порядин (1958, 1960) лечили ужалениями пчел и препаратом пчелиного яда КФ 215 больных эндартериозом и атеросклерозом сосудов конечностей. Авторы получили благоприятные результаты лечения при эндартериозе и несколько менее эффективные — при атеросклерозе. При эндартериозе отмечен хороший лечебный эффект у 25 больных. Из этого числа больных 15 страдали ангиоспастической формой эндартериоза (1-я стадия). У 10 больных наблюдалась тромботическая (2-я) стадия болезни. Авторы отметили клиническое улучшение еще у 34 больных эндартериозом. Среди этих больных у 27 больных наблюдалась тромботическая стадия и у 7 — некротическая стадия (3-я) болезни. У одного больного с гангренозной формой заболевания (4-я стадия) лечение оказалось безуспешным.

Хороший эффект лечения наблюдали Зайцев и Порядин у 35 из 93 больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Из них у десяти больных отмечалась 1-я стадия и у 25 больных — 2-я стадия болезни. Удовлетворительные результаты были выявлены у 50 больных, из числа которых у 38 отмечалась 2-я стадия и у 12 — 3-я стадия болезни. У пяти больных с 3-й стадией и у трех с 4-й стадией болезни лечение было неэффективным.

Препарат пчелиного яда КФ был применен 62 больным. У 11 больных эндартериозом получен хороший и удовлетворительный результаты; отсутствие лечебного действия отмечено у 6 больных. При атеросклерозе хороший результат лечения выявлен у 3, удовлетворительный у 23, отсутствие эффекта у 19 больных.

Г. П. Зебальдт (1960) лечил пчелиным ядом 126 больных эндартериозом. Успешное лечение автор отметил у 85% больных.

Мы наблюдали в клинике единичных больных, страдавших эндартериитом в сочетании с другими заболеваниями. В этих случаях лечение основного заболевания, например бронхиальной астмы или ревматоидного артрита, пчелиным ядом приводило к полному прекращению сосудистого болевого синдрома. По-видимому, в механизме терапевтического действия пчелиного яда при эндартериите и атеросклерозе сосудов конечностей определенную роль, помимо спазмолитических и анестезирующих свойств яда, играет его антикоагулирующее действие.

ХРОНИЧЕСКИЕ ИНФИЛЬТРАТЫ, ТРОФИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ И ТРОМБОФЛЕБИТ

В литературе имеются сообщения о применении пчелиного яда при воспалительных хронических инфильтратах, вяло заживающих ранах, пролежнях, хронических абсцессах, трофических язвах голени и тромбофлебитах. О хороших результатах лечения этих заболеваний писали К. А. Форстер (1949), Зайцев и Архангельский (1956), Г. П. Зайцев и В. Т. Порядин (1958), В. А. Горшков (1960), В. И. Сальников (1960). Многолетние наблюдения показали, что пчелиный яд при установленных показаниях с учетом индивидуальных дозировок действует на указанные заболевания сильнее многих имеющихся средств.

Зайцев и Порядин лечили 50 больных с трофическими язвами и тромбофлебитом и получили хорошие результаты у 29 и удовлетворительные у 19 больных. Лечение не дало эффекта у двух больных. Ухудшения болезни не было отмечено.

Сальников при лечении больных с трофическими язвами, вяло заживающими ранами и тромбофлебитом получил хорошие результаты у 60% больных.

Противовоспалительное действие пчелиного яда использовалось в гинекологической практике при воспалительных процессах придатков матки и в ушной клинике при хронических отитах (Архангельский, 1960). В. И. Максименко (1960) лечила пчелиным ядом 79 больных с воспалительными заболеваниями и повреждением роговой оболочки и 8 больных с заболеваниями сосудистого тракта глаза. Предварительное лече-

ние больных общепринятыми средствами было безуспешным. Одним только пчелиным ядом апизартроном или мелиссином В. И. Максименко лечила 42 больных и 37 больных — пчелиным ядом в сочетании с другими средствами. Лечение прошло с успехом у всех больных.

Дюфе (Dufey, 1937) применил втирание пчелиного яда (форапин) при сухом плеврите и отметил, что форапин снимает боли и препятствует переходу заболевания в эксудативную форму. Дюфе, к сожалению, не сопоставляет приведенные им данные с контрольными клиническими примерами или экспериментальными исследованиями.

В стоматологической клинике пчелиный яд (мелиссин) был применен при пародонтозе у 165 школьников (Р. Г. Синицын, 1960). Отдаленные результаты показали хорошие и удовлетворительные результаты лечения у подавляющего числа больных. Форстер упоминает о целесообразности применения пчелиного яда в зубоврачебной практике для лечения гангренозных каналов зубного корня.

В дерматологической практике пчелиный яд с успехом применяли при фурункулезе, некоторых дерматитах и васкулитах, псориазе (Форстер). При гнездной и очаговой плешивости пчелиный яд действовал подобно кортизону и АКТГ (В. И. Филипчин и Л. М. Ботвинник, 1958; Г. Я. Шарапова и М. Д. Багнова, 1958). Он постепенно устранял плешивость и улучшал рост волос.

Применяя пчелиный яд при хронических воспалительных, плохо заживающих процессах, все авторы отмечали хорошие свойства этого препарата, улучшение кровообращения в пораженном участке, особенно при локальном введении яда (в виде инъекций или порошка).

Противовоспалительный эффект при лечении пчелиным ядом является результатом его многообразных свойств. Мы полагаем, что в первую очередь к ним относится свойство яда стимулировать выделение АКТГ и его антибактериальное действие. При терапии незаживающих ран некоторые авторы добиваются именно такого лечебного эффекта употреблением АКТГ и кортизона совместно с антибиотиками (А. И. Буханова, 1958; И. А. Кассирский и К. П. Иванов, 1959).

Противовоспалительному эффекту пчелиного яда значительно способствует, по-видимому, и его гиалуронидазное действие. Гиалуронидаза пчелиного яда уменьшает вязкость тканей, способствует проникновению яда в ткани, улучшает условия обмена.

ЖЕЛЧНО- И ПОЧЕЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Н. М. Артемов (1941) приводит данные английского врача Моуфета (Mouffet, 1658), свидетельствующие о том, что пчелиный яд является хорошим растворителем мочевых камней.

В период лечения пчелиным ядом мы наблюдали приступы колик у некоторых больных ревматоидным артритом и другими заболеваниями (22 больных), страдавших ранее кулькулезным холециститом или камнями мочевых путей. При повторных курсах лечения ядом приступы колик у тех же больных наблюдались реже и носили более легкий характер. В последующие один-два года после лечения пчелиным ядом подобные обострения болезни не наблюдались. Можно предположить, что пчелиный яд способствует вымыванию (или растворению?) камней из желчных и почечных путей.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Многие исследователи отмечали высокие лечебные свойства пчелиного яда при лечении заболеваний периферической нервной системы.

Х. И. Ерусалимчик (1939) испытал пчелиный яд (по методу академика Кроля) на 87 больных седалищным невритом и невралгией седалищного нерва и наблюдал полное исчезновение болей после 10—12 дней лечения.

Е. Л. Фишков (1954) описал результаты лечения препаратом пчелиного яда КФ. Хорошие результаты при невритах он отметил у 95 из 110 больных (95%), люмбоишалгиях у 120 из 159 (75%), радикулитах у 67 из 107 (62%), миозитах у 95 из 110 больных (86%).

Е. Г. Криволуцкая (1960) и В. А. Петров (1960) применили пчелиный яд у больных с поражением тройничного нерва. Криволуцкая наблюдала больных от 6 месяцев до 2½ лет и отметила почти полное выздоровление всех наблюдавшихся ею 100 больных; Петров

отметил успех лечения пчелиным ядом у 43 из 50 больных, причем у 30 из них он наблюдал полное излечение.

Высокую оценку лечения пчелиным ядом больных с заболеваниями периферической нервной системы дают В. Ф. Войтик (1958), А. Н. Зебальд (1960), В. А. Горшков (1960), В. И. Сальников (1960) и другие.

Мы применили пчелиный яд у 50 больных с воспалительными заболеваниями периферической нервной системы (радикулиты, невриты и полиневриты, плекситы, нейромиозиты). Мы использовали пчелиный яд и при невоспалительных заболеваниях периферической нервной системы (невралгии седалищного, затылочных и межреберных нервов).

У большинства больных (у 39 из 50) было отмечено прекращение или уменьшение болей в течение короткого срока лечения (2—3 недели). Однако примерно у половины леченных пчелиным ядом больных наблюдались рецидивы болезни. Повторные курсы терапии значительно улучшали первоначальный лечебный эффект.

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Некоторые авторы наблюдали понижение артериального давления при применении пчелиного яда в эксперименте на животных и в практике лечения больных гипертонической болезнью (Л. Бине и М. Бюрстен, 1939; В. Нейман, 1954; Н. Е. Кавецкий и М. И. Лизунова, 1957 и др.). Эффект гипотензивного действия одни авторы объясняли влиянием гистамина, другие — ганглиоблокирующим действием пчелиного яда.

Церанке (Ceranke, 1937) описывает наблюдения над 800 больными гипертонической болезнью, которых он лечил ионофорезом пчелиного яда (форапина) с удовлетворительными результатами.

И. Ф. Кононенко (1958) применил пчелиный яд (препарат мелиссин) у 830 больных гипертонической болезнью. Снижение артериального давления до нормальных цифр он отметил у 289, значительное снижение артериального давления выявлено еще у 420, отсутствие эффекта — у 121 больного.

Вышеприведенные наблюдения не сопровождаются, однако, достаточным клиническим анализом или сравнительным исследованием. В связи с этим выводы этих

авторов недостаточно убедительны. Лечение пчелиным ядом больных гипертонической болезнью не нашло сколько-нибудь широкого применения в практической медицине.

Мы также исследовали влияние пчелиного яда на артериальное давление. Однократные введения пчелиного яда выявили тенденцию к кратковременному выравниванию артериального давления у больных гипертонической болезнью и гипотонией, страдавших также ревматоидным артритом. Такое «выравнивание» артериального давления мы отметили у 35 из 80 больных гипертонией и у 70 из 120 больных гипотонией. При этом цифры понижения или повышения артериального давления составляли от 10 до 30 *мм рт. ст.* и носили кратковременный характер (30—60 *мин*). При длительном наблюдении тех же больных не выявилось стойкого понижения (или повышения при гипотонии) артериального давления. Не было также убедительных данных о том, что снижение артериального давления у некоторых больных (10 человек) было связано с применением пчелиного яда, а не явилось следствием стационарных условий лечения.

Нами применялся пчелиный яд при гипертонической болезни у некоторых больных (4-х) избирательно, например при исключительно тяжелом течении гипертонической болезни, если иное медикаментозное лечение на протяжении длительного времени было безрезультатным.

В качестве иллюстрации приводим следующую историю болезни.

Больная С., 23 лет, учительница. Лечилась в клинике дважды с перерывом. Поступила 25/VII 1958 г. Головными болями страдает 5 лет. Три года тому назад было выявлено высокое артериальное давление (170/110). В течение трех лет принимала резерпин, эуфиллин, диуретин без стойкого лечебного эффекта.

Объективно. Пульс 92 в минуту, ритмичный. Тоны сердца чистые. Легкие в норме. Живот безболезнен. Печень и селезенка не прощупываются. Артериальное давление 240/170 *мм рт. ст.*

Анализ крови: Hb 78 (13 *г%*), эр. 4 310 000, цветной показатель 0,9, л. 7800, РОЭ 2 *мм/ч*, э. 7, с. 65, лимф. 24, м. 4. Реакция Вассермана отрицательная, остаточный азот крови 27 *мг%*, мочевина крови 13 *мг%*. В крови холестерин 125 *мг%*, кальций 10,2 *мг%*, калий 19 *мг%*. Анализ мочи: уд. вес 1014—1029, белка и сахара нет, в осадке единичные лейкоциты в п/зр. ЭКГ: синусовый ритм, гипертрофия левого желудочка. Отмечено сужение

артерий сетчатки, вены широкие. Рентгеноскопически — легочная ткань без очаговых образований, сердце — небольшое увеличение левого желудочка, аорта не изменена.

Клинический диагноз: гипертоническая болезнь, нефрогенная стадия, ангионевроз коронарных сосудов, пояснично-крестцовый радикулит.

Лечение проводилось резерпином — по 0,25 *мг* 3 раза в день, вводился 2%-ный раствор гексония — по 1,0 × 2 раза в день п/к. Получила курс лечения ганглероном, платифиллином, эуфиллином, витаминами. Это лечение проводилось с июля по 10/X 1958 г. Артериальное давление в этот период колебалось в пределах: 240/170; 250/150; 190/120; 170/95; 215/130; 210/130 *мм рт. ст.* Добиться снижения артериального давления, как и снятия головных и сердечных болей, на протяжении почти трех месяцев лечения не удалось.

В связи с наличием у больной радикулита и артралгии было решено применить пчелиный яд. Курс лечения пчелиными ужалениями был начат 11/X 1958 г. Больная получила 408 ужалений на протяжении последующих трех месяцев.

Спустя две недели после начала лечения пчелиным ядом уменьшились головные боли, а к концу лечения они совсем прошли. Через две недели от начала лечения стало также постепенно понижаться артериальное давление. Сначала оно снизилось с 210—190/130 до 160—170/105 *мм рт. ст.*, а к концу лечения, в январе 1959 г., оно колебалось в пределах 150—160/90 *мм рт. ст.* Такое давление сохранялось у больной на протяжении последующих двух лет после лечения (дальнейших сведений пока не имеется).

Успех лечения данной больной обусловлен применением пчелиного яда, который оказался эффективнее препаратов раувольфии. Нельзя отрешиться от предположения, что у этой больной головные и сердечные боли явились следствием и проявлением поражения позвоночника и что именно в связи с невритами на больную оказал хорошее действие пчелиный яд.

В другой группе были представлены больные с нетяжелой формой гипертонической болезни, прогрессирующим спондилоартрозом и дизентерийным колитом в анамнезе. В этих случаях гипертонической болезни с упорными головными и сердечными болями всегда был эффективен пчелиный яд; он снимал болевой невритический синдром; вслед за этим снижалось артериальное давление.

Обращают внимание сравнительная частота таких клинических форм и постоянство подобного сочетания (хронический многолетний колит, развитие спондилоза шейного и грудного отделов, повышение артериального давления).

Больная Г., 45 лет, лаборант, поступила в клинику 26/XI 1960 г. Жаловалась на остро возникшие сжимающие сердечные и головные боли. В юношеские годы перенесла дизентерию, которая в дальнейшем осложнилась хроническим, часто рецидивирующим колитом.

С 1958 г. у больной отмечали небольшое повышение артериального давления — до 140/90 *мм рт. ст.*

Тяжело заболела 10/X 1961 г., когда появились острые, непереносимые головные боли, повысилось артериальное давление до 175/90 *мм*; в дальнейшем стали беспокоить боли в области сердца. В ноябре 1961 г. перенесла грипп, после которого состояние больной значительно ухудшилось; была выявлена коронарная недостаточность, в связи с чем больную госпитализировали.

Объективные данные: среднее питание; пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 70 в минуту. Размеры сердца нормальные, тоны частые, в легких изменений нет. Прощупывается умеренно болезненная толстая кишка; отмечается болезненность в области проекции желчного пузыря. Печень и селезенка не прощупываются. Артериальное давление 175/90; 150/90; 120/80 *мм рт. ст.*

Анализ крови: Hb 65 (10,5 *г%*), эр. 3 800 000, цветной показатель 0,86, л. 5250, РОЭ 21 *мм/ч*, э. 4, п. с. 2, с. 67, лимф. 25, м. 2. Реакция Вассермана отрицательна, в крови холестерин — 130 *мг%*, кальций — 11 *мг%*, калий — 15,5 *мг%*. Сахарная кривая: 1/83 *мг%*, 2/134, 3/129, 4/110, 5/115 *мг%*. При исследовании кала патологии не выявлено. В посеве кала дизентерийных палочек не обнаружено.

ЭКГ: синусовый ритм, коронарная недостаточность в области передней стенки левого желудочка.

При рентгеноскопии грудной клетки: легкие в норме, небольшое увеличение левого желудочка сердца, аорта удлинена. При рентгеноскопии желудка и кишечника выявлен гастрит, дискенезия толстой кишки. На рентгенограммах позвоночника картина выраженного деформирующего спондилоза грудного отдела. В области черепа костных изменений не определено. Невропатолог диагностирует спондилоартроз, шейно-грудной и пояснично-крестцовый радикулит, невралгию обоих больших затылочных нервов.

Клинический диагноз: гипертоническая болезнь, нейрогенная стадия, атеросклероз коронарных сосудов, стенокардия. Сопутствующие заболевания: хронический колит, хронический холецистит, деформирующий спондилоартроз грудного отдела позвоночника с явлениями шейно-грудного и пояснично-крестцового радикулита, невралгия обоих больших затылочных нервов.

Лечение. Больная получала резерпин, диуретин, витамины, новокаиновые блокады без особого успеха. Спустя три недели был назначен пчелиный яд (апизартрон), который к концу курса лечения снял головные боли Артериальное давление снизилось до нормы. Сердечные боли полностью не прошли.

В дальнейшем, в 1961 и 1962 гг., больная еще дважды лечилась в клинике по поводу гипертонической болезни, сердечных болей и обострений колита. В 1961 г. больная получила курс вакцинации по Чернохвостову Каждый раз в период пребывания больной в клинике проводился курс лечения апизартроном в сочетании с бутадионом.

Из всех примененных средств наилучшие результаты дали пчелиный яд и специфическое лечение дизентерийного хронического колита.

На протяжении последнего года у больной нет никаких жалоб на расстройство желудочно-кишечного тракта, стул у нее нормальный. Головных болей нет. Очень редко повторяются небольшие сердечные боли. Артериальное давление нормальное.

Развитию спондилоартроза у данной больной предшествовал многолетний колит, который мог быть причиной суставного заболевания. В свою очередь, тяжелое течение спондилоартроза с невритами и радикулитом могло способствовать выявлению гипертонии и ухудшить течение гипертонической болезни.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пчелиный яд применяют в качестве десенсибилизирующего средства. Так, Хааг и Кениг (Haag u. König, 1936) с успехом лечили пчелиным ядом 15 больных с сенной лихорадкой. Авторы полагали, что при этом заболевании пчелиный яд является лучшим из всех имеющихся в настоящее время медикаментозных средств. Е. П. Фишков (1954) сообщил о лечении пчелиным ядом 211 больных с разными аллергическими заболеваниями (хроническая рецидивирующая крапивница, отек Квинке, некоторые формы уртикарных заболеваний). Результаты лечения были хорошие.

Камерер (Kämmerer, 1941) советует проводить при аллергических заболеваниях курс внутрикожных инъекций яда от очень малых до больших доз. Для форапина, например, или апизартрона дозы раствора для этой цели составляют от 1 : 1 000 000 в начале терапии и до 1 : 10 в конце курса лечения.

Капилляротоксикоз

Геморрагический капилляротоксикоз (болезнь Шенлейн—Геноха) относят к нервно-аллергическим заболеваниям и по патогенезу считают сходным с геморрагическим васкулитом при узелковом периартериите и некоторыми другими заболеваниями. Этот геморрагический диатез подобен аллергическому поражению типа сывороточной болезни и характеризуется кровоизлияни-

ями в коже, разных тканях и органах, иногда на фоне экссудативных изменений.

Мы наблюдали хорошее лечебное действие пчелиного яда на 6 больных капилляротоксикозом. Апизартрон и пчелиные ужаления оказали на этих больных более сильное влияние по сравнению с АКТГ и кортизоном, примененными ранее.

Как известно, АКТГ и кортизон понижают общую капиллярную проницаемость (Н. П. Смирнов, 1955; Г. Л. Медник, 1957). Пчелиный яд в лечебных дозах действует аналогично этим гормонам.

Бронхиальная астма

Бронхиальную астму считают инфекционно-аллергическим заболеванием. Полагают, что приступы астмы являются результатом интероцептивных раздражений, поступающих в центральную нервную систему или же развивающихся условнорефлекторным путем. Причиной сенсибилизации и последующего аллергического состояния являются хронические очаги инфекции, чаще расположенные в дыхательных путях (Б. Б. Коган, 1950, 1960; П. К. Булатов, 1962).

Некоторые врачи использовали пчелиный яд в качестве десенсибилизирующего средства при бронхиальной астме. При этом у многих больных астмой был достигнут лечебный эффект.

Фишков в 1954 г. применил препарат пчелиного яда КФ на 59 больных бронхиальной астмой. Хороший эффект терапии он наблюдал у 30 больных. Особенно хорошие результаты лечения были им отмечены у всех детей, больных бронхиальной астмой.

В. Ф. Войтик (1958) наблюдал клиническое выздоровление у 26 из 85 больных бронхиальной астмой, леченных также препаратом КФ. Хорошие и удовлетворительные успехи были отмечены при лечении больных пчелиными ужалениями и апизартроном Э. Алескер (1959), В. А. Горшковым (1960).

Мы наблюдали 280 больных с бронхиальной астмой, среди которых женщин было 171 (61%) и мужчин 109 (39%). Возраст больных составлял от 15 до 70 лет (табл. 1).

Судя по анамнестическим данным, причинами, оказавшими влияние на развитие бронхиальной астмы у обследованных нами больных, были следующие:

Таблица 1

Возрастной состав больных бронхиальной астмой

Количество больных	Возраст
10	15—19
18	20—29
26	30—39
71	40—49
106	50—59
42	60—69
7	70 лет и старше

После пневмонии заболели 86 человек (30,7%). В связи с катаром верхних дыхательных путей астма развилась у 71 больного (25,3%), после гриппа — у 47 больных (16,7%), в связи с резким охлаждением — у 41 больного (14,7%). Хронические болезни носоглотки явились причиной астмы у 10 больных (3,6%), контузия послужила причиной болезни у 4 больных (1,4%), психотравмы — у 5 больных (1,8%). В остальных случаях причинами болезни были роды, вдыхание аминазина и другие причины.

При рентгеноскопическом и рентгенографическом обследовании у 247 больных выявлена эмфизема легких, у 202 имелся выраженный деформированный бронхососудистый рисунок (фиброзные изменения разной степени), слипчивый плеврит отмечен у 42 больных, выстояние conus pulmanalis правого желудочка — у 236, хроническая неспецифическая пневмония — у 186 больных. Это были тяжелые больные, страдавшие легочно-сердечной недостаточностью разных степеней. У 94 больных бронхиальная астма клинически протекала без осложнений.

Обнаружены изменения периферической крови у 89 больных (31,8%). Нормальные показатели крови были у 191 больного (68,2%). Высокие показатели красной крови с количеством эритроцитов в 5—6 млн. и гемоглобином в пределах 90—105 ед. (15—17 *г*%) выявлены у 6% больных. Лейкоцитоз в пределах 10 000—12 000 отмечен у 9,6% больных.

Пчелиный яд испытан на 190 из 280 больных бронхиальной астмой. Из них 50 больных получали лечение только пчелиными ужалениями. У 90 больных применен лишь препарат пчелиного яда — апизартрон. У других

50 больных было проведено сочетанное лечение апизартроном со стероидными гормонами. Остальные 90 больных получали обычную комплексную терапию (эфедрин, теофедрин, платифиллин, эуфиллин и малые дозы строфантина внутривенно, келлин, новокаиновые блокады). Эту группу больных мы считали контрольной.

Обычно курс лечения пчелиным ядом был длительным: 6—8, а иногда и 10 недель. Такой курс терапии составлял 250—500 ужалений пчелами или введение 5—8 *мг* апизартрона.

Применение пчелиного яда выявило его благоприятное лечебное действие на большинстве больных. Во многих случаях бронхиальной астмы непосредственно после ужалений или введения яда разрешался приступ удушья или уменьшалась одышка. Все больные отмечали отхаркивающее действие яда.

Можно предположить, что разрешение спазма у больных было связано с воздействием пчелиного яда на мускулатуру бронхов. Объяснить это действие лишь атропиноподобным свойством яда (Н. М. Артемов и О. Ф. Соловьева, 1939) нельзя, ибо астма обычно разрешалась и у таких больных, у которых введение атропина не прекращало удушья.

Не было обнаружено различий в результате лечения при применении ужалений или введении апизартрона. Разница заключалась лишь в менее выраженных аллергических реакциях при применении апизартрона по сравнению с пчелиными ужалениями. Но и при лечебном использовании живых пчел аллергические реакции у больных бронхиальной астмой при сравнении с другими категориями больных, например с больными ревматоидным артритом, были небольшие. У больных бронхиальной астмой после ужалений даже многими пчелами (20—25 в один сеанс) или введении больших доз апизартрона местные реакции были незначительные и проявлялись в виде ограниченных небольших инфильтратов. Явлений общей интоксикации у этих больных, как правило, не возникало. Лишь у одного больного с тяжелой формой бронхиальной астмы наблюдалась своеобразная аллергическая реакция. Это был очень тяжелый больной, 45 лет, инвалид второй группы, переведенный из другой больницы в клинику ЛСГМИ после безуспешного применения разных методов лечения.

Приводим его историю болезни.

Больной А. поступил в клинику 25/IX 1958 г. Жаловался на приступы удушья, возникающие многократно на протяжении суток и не купирующиеся лечебными средствами. Беспокоил кашель.

Рос здоровым. В семье туберкулезных больных не было. С 16 лет работал слесарем. В 23 года женился. Жена и трое детей здоровы. В годы Великой Отечественной войны был на фронте, ранений не было.

Заболел в 1945 г. после крупозной пневмонии. Появился кашель с мокротой, а затем с 1947 г. стали беспокоить приступы удушья. В 1954 г. был переведен на инвалидность второй группы. С 1947 г. многократно и по нескольку раз в год лечился в больницах. В 1958 году оперирован по поводу гайморита. В первые шесть лет болезни приступы астмы купировались адреналином, в последние годы приступы удушья медикаментозными средствами не купируются. Больного лечили сульфаниламидами, антибиотиками, стероидными гормонами и АКТГ, вагосимпатическими шейными блокадами, паравертебральными новокаиновыми блокадами, вливаниями в вену новокаина, эуфиллина и строфантина. Получал также платифиллин, эфедрин, димедрол. В последние годы больного лечили аэроионизацией. Все методы лечения были безуспешными.

Объективные данные: крайне тяжелое астматическое состояние с частыми приступами удушья. Очень раздражителен и агрессивен. Ортопноэ, акроцианоз. Лицо постозное. Бочкообразная грудная клетка, пониженное питание. Пульс 120 в 1 *мин,* ритм., удовл. наполн. Сердце прикрыто эмфизематозными легкими, тоны сердца глухие. Артериальное давление 110/80 *мм. рт. ст.* Коробочный звук при перкуссии легких, дыхание жесткое, выслушивается много рассеянных свистящих хрипов. Живот мягкий, печень прощупывается на 3—4 *см* ниже правого края реберной дуги, болезненна. Анализ крови: Hb 94 (15,7 *г%*), эр. 4 710 000, цветной показатель 1,0, л. 6100, РОЭ 11 *мм/ч*, э. 1, с. 64, лимф. 28, м. 7.

Анализ мочи: уд. вес 1020, белка и сахара нет, в осадке единичные лейкоциты. Анализ мокроты. в мазке единичные грамположительные кокки. Палочки Коха не найдены. В посеве рост зеленящего стрептококка, чувствительного к пенициллину и левомицетину. Реакция Вассермана отрицательна. Холестерин крови 135 *мг%*.

Протеинограммы:

		28/IX 1958 г.	15/X	4/XII	11/XII	30/I 1959 г.
Общий белок (в *г%*)		6,4	6,4	6,55	5,6	7,05
Альбумин (в %)		61,2	70,0	43,6	62,5	67,6
Глобулины (в %)	α_1	9,2	3,9	5,5	4,2	1,3
	α_2	9,2	4,6	9,1	8,3	8,1
	β	12,9	8,5	10,9	4,2	6,8
	γ	7,5	13,0	30,9	20,8	16,2

Рентгеноснимок придаточных полостей носа обнаружил затемнение правой гайморовой полости.

Осмотр ларинголога: отмечены следы оперативного вмешательства на правой гайморовой пазухе, обнаружен левосторонний хронический мезотимпанит, искривление носовой перегородки. Показана операция для исправления носовой перегородки. На электрокардиограмме выявлена синусовая тахикардия, диффузные мышечные изменения.

При рентгеноскопии и рентгенографии грудной клетки обнаружена значительная эмфизема легких с резко деформированным бронхососудистым рисунком, диафрагма стоит низко, вяло подвижна. Сердце малого типа с выстоянием conus pulmanalis правого желудочка, аорта удлинена.

Проба Торна: эозинофилов 100 в 1 *мм*^{3}, после введения АКТГ эозинофилов 25.

Проба Торна с пчелиным ядом: эозинофилов 75 в 1 *мм*^{3}, после введения пчелиного яда эозинофилов 25.

Клинический диагноз: бронхиальная астма, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких, легочное сердце, легочно-сердечная недостаточность II степени.

Лечение: больной получал пенициллин (18 000 000 ЕД), левомицетин (14 *г*), строфантин с глюкозой вн/в., келлин, платифиллин, витамины, димедрол, эфедрин, адреналин при приступах астмы, УВЧ на область гайморовых полостей.

Одновременно была назначена апитерапия. В первые три сеанса больной получал по 2 ужаления пчел через день. Жало пчелы удалялось при первой процедуре через 15 *сек*, при второй — спустя 1 *мин*, при третьей — через 20 *мин*. У больного спустя час после каждого сеанса лечения развивался тяжелый приступ удушья с ощущением резкого отека губ, языка и шеи. Такое состояние больного нам удавалось быстро ликвидировать повторными в течение дня вливаниями в вену раствора хлористого кальция (10%—10,0). После первых трех сеансов ужалений повышенная чувствительность больного к пчелиному яду была преодолена и аллергические реакции полностью прекратились. Больной начал поправляться. Приступы удушья сделались легкими, кратковременными и редкими, ликвидировалось хроническое астматическое состояние, раздражительность уменьшилась, улучшился сон, уменьшился и реже беспокоил кашель. Всего больной получил 445 ужалений.

На протяжении последующего года после выписки состояние больного оставалось удовлетворительным. Приступы астмы были редкими и легко купировались введением эфедрина или адреналина. Дальнейших сведений о больном у нас не имелось.

Случай представляет интерес как пример тяжелой осложненной формы бронхиальной астмы, резистентной ко многим средствам лечения, в том числе и гормональному. Пчелиный яд оказал сильный противоаллергический эффект и изменил по существу тяжелое течение болезни.

В процессе лечения почти у всех наших больных отмечалось улучшение общего состояния, улучшение сна и уменьшение раздражительности. Приступы астмы постепенно становились реже, теряли затяжной и тяже-

лый характер, быстрее купировались лечебными средствами. Улучшение состояния больных сопровождалось выравниванием венозного давления и увеличением жизненной емкости легких. Повышение жизненной емкости легких на 500—1000 *см*³ было отмечено у 28 из 100 обследованных больных; на 1000—2000 *см*³ — у 25 больных, более чем на 2000 *см*³ — у 19 больных. Не обнаружилось повышения жизненной емкости легких у 28 больных.

Многим больным для купирования астматического состояния было достаточно одного длительного курса лечения пчелиным ядом; у других — выявилась необходимость в применении повторных курсов терапии. У этих больных проводилось от двух до пяти курсов лечения на протяжении 3—5 лет.

В качестве поддерживающей терапии в периоды ремиссий больным рекомендовались периодические приемы бромистых препаратов, эфедрина, теофедрина и десенсибилизирующая терапия (аспирин, салициловый натр, димедрол, хлористый кальций).

Иллюстрируем отдаленные результаты лечения больной бронхиальной астмой.

Больная Ш., 21 год. Поступила в клинику 12/V 1958 г. с жалобами на частые приступы удушья, сопровождающиеся кашлем и сердцебиением.

Родилась и проживает в Новгородской области. Родители здоровы. Условия жизни благоприятные. В раннем детстве дважды перенесла пневмонию. С тех пор (с пяти лет) появились приступы удушья. Эти приступы астмы были ежедневными, частыми и затяжными. Длительно не лечилась. Училась в школе с 7 до 16 лет, часто болела и пропускала занятия. После окончания школы пыталась работать, но не смогла из-за болезни. Многократно лечилась в больницах. Лечение стероидными гормонами и АКТГ было безрезультатным.

Менструации с 15 лет, нерегулярные, безболезненные. Не замужем.

Объективные данные: правильное телосложение, питание среднее, лицо одутловатое, набухший перешеек щитовидной железы. Губы цианотичны. Лимфоузлы в области шеи и подмышечные мелкие и плотные. Пульс 90—100 в 1 *мин*, ритмичный, удовл. наполн. Размеры сердечной тупости нормальны, тоны сердца приглушены. Над легкими при перкуссии ясный звук. Выслушиваются жесткое дыхание и сухие рассеянные хрипы, больше в левом легком. В органах брюшной полости изменений нет. Артериальное давление 120/80—100/60 *мм рт. ст.* Субфебрильная температура.

Лабораторные данные: анализ крови — Hb 90 (15 *г*%), эр. 4 790 000, цветной показатель 0,95, л. 6200, РОЭ 5 *мм/ч*, э. 1,

с. 72, лимф. 20, м. 5. В крови холестерин 125 *мг%*, калий 15 *мг%*, кальций 10 *мг%*. Сахарная кривая: 1/76, 2/94, 3/164, 4/173, 5/110 *мг%*. Анализ мочи: уд. вес — 1025, сахар и белок не обнаружены, в осадке 5—8 лейкоцитов в п/зр.

Основной обмен +9%. Анализ мокроты: в мазке лейкоциты в небольшом количестве, грамположительные кокки, b. fusiformis. Спирали Куршмана и кристаллы Шарко—Лейдена не обнаружены. В посеве выявлена культура зеленящего стрептококка, высоко чувствительного к левомицетину и пенициллину.

На электрокардиограмме синусовая тахикардия, диффузные мышечные изменения. При рентгеноскопии и рентгенографии грудной клетки легочная ткань без очаговых и инфильтративных изменений. Лоросмотр не выявил патологических изменений носоглотки. Проба Торна: эозинофилов 100 в 1 *мм*^{3}, после введения АКТГ 75 эозинофилов. Проба Торна с пчелиным ядом: эозинофилов 175 в 1 *мм*^{3}, после введения пчелиного яда 100 эозинофилов. Клинический диагноз: бронхиальная астма, хронический бронхит.

При поступлении в клинику была применена та же терапия, которой больная пользовалась периодически на протяжении более 15 лет своей болезни: пенициллин, левомицетин, отхаркивающие средства, эфедрин, теофедрин, платифиллин, хлористый кальций, витамины. Во время приступов астмы вводился адреналин или эфедрин. Лечение не было эффективным. Спустя 3 недели был начат курс лечения пчелиными ужалениями с 2 до 25 в один сеанс. Всего получила 328 ужалений на протяжении 6 недель. В период пребывания больной в клинике приступы не прекратились, но стали реже и менее интенсивными. В дальнейшем, через 2—3 недели после выписки из больницы, приступы удушья постепенно прекратились и больше не возобновлялись на протяжении пяти лет. Больная после лечения в клинике закончила вечернюю среднюю школу и курсы лаборантов; работает лаборантом на заводе.

Особенности этого случая заключаются в упорном течении бронхиальной астмы с детских лет, в резистентности больной к разным видам лечения, включая гормональную терапию. Примененный курс лечения ужалений пчелами дал хороший десенсибилизирующий эффект и клиническое выздоровление.

Больной Р., 40 лет, слесарь, поступил в клинику 30/XII 1958 г. с жалобами на ежедневные приступы удушья, повторявшиеся 4—6 раз в сутки, кашель с мокротой до полустакана в день.

С детских лет часто болел простудными болезнями. В молодом возрасте болел три раза пневмонией. С 1953 г. страдал тяжелыми приступами бронхиальной астмы. Многократно лечился в разных больницах без особого эффекта. Последний тяжелый приступ развился 14/VI 1958 г., и с этого времени у больного беспрерывно длилось тяжелое астматическое состояние

Объективные данные: астматическое состояние, ортопноэ, акроцианоз. Состояние средней тяжести. Пониженное питание. Мелкие плотные лимфоузлы в подмышечных областях и на шее. Пульс 100 в 1 *мин*, ритм., удовл. наполн. Сердце прикрыто эмфизематоз-

ными легкими, тоны сердца глухие. Над легкими коробочный звук, жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. Изменений в органах брюшной полости нет. Печень не прощупывается. Артериальное давление 130/110—120/80 *мм рт. ст.*

На электрокардиограмме синусовая тахикардия. ЭКГ характерна для начальных стадий так называемого «легочного сердца». При рентгеноскопии и рентгенографии грудной клетки легочная ткань эмфизематозна и без видимых очаговых образований. Имеются резко деформированный бронхососудистый рисунок и спайки между перикардом и плеврой слева в области проекции левого желудочка. Диафрагма уплощена, вяло подвижна. Сердце малого типа с выстоянием conus pulmanalis правого желудочка. Аорта удлинена.

Клинический диагноз: бронхиальная астма, хронический бронхит, пневмофиброз, бронхоэктазы, плевроперикардиальные спайки, легочно-сердечная недостаточность (I—II стадия). Сопутствует: гипертоническая болезнь, нейрогенная стадия.

Лечение проводилось стрептомицином, витаминами, отхаркивающими средствами, принимал антастман, димедрол, адреналин, хлористый кальций. Получил курс лечения пчелами (от 2 до 16 ужалений на сеанс). Общее количество ужалений 400 на протяжении трех месяцев лечения.

Приступы астмы прекратились после 5—6-го сеанса лечения. В дальнейшем были легкие приступы одышки, они легко купировались приемом теофедрина или инъекцией эфедрина. Выписался из клиники в августе 1958 г. В сентябре заканчивал лечение в амбулаторных условиях, с октября 1958 г. приступил к работе на заводе. Приступов бронхиальной астмы у больного нет, примерно, пять лет.

Диспансерное наблюдение позволило установить более отдаленные результаты лечения у длительно наблюдаемых нами больных, леченных пчелиным ядом (табл. 2).

По нашим исследованиям, из 140 больных, леченных укусами живых пчел и инъекциями апизартрона, у 76 прекратились приступы астмы и улучшилось общее состояние в период лечения. У многих больных хорошие результаты терапии выявились спустя несколько недель или месяцев после окончания курса терапии. Таким образом, число больных с эффективными показателями терапии возросло до 116.

При сопоставлении результатов лечения пчелиным ядом, стероидными гормонами и обычным комплексным лечением следует отметить более быстрый эффект терапии стероидными гормонами и АКТГ. Однако закрепить этот лечебный эффект у многих больных не удавалось ни длительным приемом гормонов, ни повторными курсами гормональной терапии. Наоборот, как и при дру-

Таблица 2

Отдаленные наблюдения больных бронхиальной астмой, леченных пчелиным ядом

Методы лечения	Количество больных	Приступы астмы прекратились или уменьшились в период лечения	Приступы астмы прекратились или уменьшились к концу лечения	Отдаленные результаты лечения спустя 1—5 лет (приступы астмы прекратились или стали весьма редкими)
Пчелиный яд (апизартрон) и пчелиные ужаления . .	140	76 (54%)	116 (87,5%)	112 (86%)
Терапия стероидными гормонами и АКТГ	50	33 (66,0%)	47 (94%)	11 (22%)
Обычная комплексная терапия (эуфиллин, платифиллин, эфедрин, антастман, димедрол, хлористый кальций) . .	90	56 (62,0%)	60 (67,0%)	15 (6%)

гих заболеваниях, отмена или понижение дозировок гормонов вели к появлению синдрома отмены гормонов и возврата тяжелого течения болезни. Это вызывало необходимость в последующем постоянно пользоваться поддерживающей стероидной терапией.

Лечебный эффект действия пчелиного яда у больных бронхиальной астмой развивался чаще постепенно и держался долго после окончания периода (или курсов) лечения. Применение поддерживающей терапии обеспечивало удовлетворительное состояние больных и в известной мере их трудоспособность.

У больных с тяжелыми формами бронхиальной астмы после периодов (курсов) лечения пчелиным ядом практиковалось в качестве поддерживающей терапии эпизодическое применение стероидных гормонов во время астматических состояний (5—10 *мг* преднизона в день на протяжении 1—3 дней).

Таким образом, при бронхиальной астме пчелиный яд, подобно АКТГ и стероидным гормонам, вызывает противоспастический и десенсибилизирующий эффект. Остается неясным, почему пчелиный яд, являясь противоаллергическим средством, вызывает иногда аллер-

гические реакции у тех же больных. Можно предположить, что балластные белковые примеси пчелиного яда при его химической обработке полностью не удаляются и аллергический эффект этих белков пчелиным ядом не устраняется.

Десенсибилизирующее действие при применении пчелиного яда достигалось не у всех больных. К категории таких больных относились некоторые с осложненными случаями бронхиальной астмы — пневмосклерозом и хронической пневмонией. Стероидная терапия у тех же больных также не давала достаточного лечебного эффекта даже при хроническом применении гормонов.

Изучение отдаленных результатов терапии показало необходимость применения, как правило, комплексных форм лечения больных, сохраняя при этом строго индивидуальный подход в выборе средств. В комплексное лечение входит: лечение острого приступа, воздействие на причину развития болезни, терапия осложнений бронхиальной астмы и очага инфекции, общеукрепляющее лечение. Пчелиный яд в этой комплексной терапии безусловно имеет большое значение.

РЕВМАТИЗМ

В литературе имеются сообщения об успешном применении пчелиного яда при ревматических заболеваниях (Ф. Терч, 1888; Е. Л. Фишков, 1954; В. А. Горшков, 1960; А. Е. Шишонин, 1960).

Терч на основании своих клинических наблюдений считал, что чем сложнее протекает ревматический процесс, чем более он хроничен, тем более показана апитерапия. Терапия пчелиным ядом приносит пользу тем больным, у которых развился своего рода ревматический маразм.

Не следует ли из этого, что Терч имел дело по существу не с ревматизмом, а с ревматоидным артритом, хронически прогрессирующим течением болезни и развитием необратимых изменений суставов и поражением других систем?

Однако Терч применял пчелиный яд и у больных истинным ревматизмом. Он отметил особенно благоприятное действие апитерапии в случаях ревматизма сердца, когда еще не совсем закончился процесс эндо-

кардита или миокардита. Терч считал целесообразным лечение пчелиным ядом в течение всего периода, пока длится активный ревматический процесс. Он также сообщил об отсутствии у больных ревматизмом аллергических реакций на действие пчелиного яда.

Горшков отметил хорошие результаты лечения у 40 из 93 больных ревматическим полиартритом. Удовлетворительные результаты он наблюдал у 30 и незначительный лечебный эффект у 23 больных.

Все же следует отметить, что при ревматизме пчелиный яд применяют редко.

Ревматизм в настоящее время характеризуют как инфекционно-аллергическое заболевание с инфекционно-неврогенным патогенезом. З. Е. Быховский (1951) отмечает отсутствие какой-либо этиологической и патогенетической связи между ревматизмом, с одной стороны, и суставными заболеваниями различного происхождения, с другой.

Клинику ревматизма определяет частота и характер поражения сердца: кардит, развитие порока сердца, недостаточность кровообращения. Что касается суставного синдрома, то, несмотря на гиперергический характер ревматического полиартрита, он отличается летучестью, преходящим характером и отсутствием глубоких поражений костей и суставов. У части больных ревматизмом выявляется предрасположение к развитию второй болезни — неспецифического деформирующего полиартрита (М. П. Кончаловский, 1932, А. М. Предтеченский, 1933).

Мы наблюдали в клинике 133 больных ревматизмом, 103 из них составляли контрольную группу. Терапия этих больных заключалась в применении салицилатов, антибиотиков и стероидных гормонов. 30 больных лечили пчелиным ядом.

Среди 133 больных равматизмом активная фаза отмечена у 122 (91,8%), неактивная — у 11 больных (8,2%). У всех 133 больных отмечалось острое начало болезни. В этой группе мы выявили 62 больных с пороками сердца (46,7%).

Из числа 30 больных, леченных пчелиным ядом, недостаточность митрального клапана имелась у 14, стеноз левого венозного устья — у 2, комбинированный митральный порок — у 3, комбинированный митрально-

аортальный — у 3. У всех больных ревматизм был в активной фазе.

Мы испытали пчелиный яд выборочно и с осторожностью только у 30 больных ревматизмом, у которых отмечался затянувшийся полиартрит, подострое течение его. Больных с недостаточностью кровообращения в этой группе не было. Рентгенологические изменения суставов были выявлены у 4 из 30.

Лечение пчелиным ядом (апизартроном) или пчелиными ужалениями проводилось на протяжении 6—8 недель. Аллергических реакций на пчелиный яд у больных не отмечалось. При сравнении результатов лечения больных пчелиным ядом с контрольной группой мы не смогли отметить ухудшение течения кардита или порока сердца или появления недостаточности кровообращения. У всех 30 больных были выявлены удовлетворительные результаты лечения. Улучшение характеризовалось уменьшением или ликвидацией суставных болей и отечности суставов, снижением РОЭ.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

В литературе дана благоприятная оценка лечения больных ревматоидным артритом и спондилоартрозом.

Е. Л. Фишков (1954) сообщил данные восьмилетних наблюдений лечения препаратами пчелиного яда КФ больных инфекционным полиартритом. Хороший эффект был получен у 187 из 304 больных (61%). При деформирующих формах артрита хорошие результаты наблюдались у 40% больных.

Г. П. Зайцев и В. Т. Порядин (1958, 1960) применили пчелиный яд при лечении 200 больных с заболеваниями позвоночника и суставов. При этом 174 больных получали лечение ужалениями пчел и 26 — препаратами пчелиного яда КФ. Хороший эффект лечения отмечен авторами у 127 больных, удовлетворительный — у 46. Не наблюдалось заметного успеха лечения у 24 больных.

А. Н. Зебальдт (1960) при лечении препаратами яда КФ 120 больных различного рода артритами (по-видимому, инфекционным, деформирующим), выявил у 90% больных частичное или полное восстановление трудоспособности. Среди больных спондилозом подобные результаты отмечены у 80%.

Хорошие показатели при лечении препаратами КФ и пчелиными ужалениями больных инфекционным неспецифическим полиартритом (ревматоидный артрит) и спондилозом описаны и многими другими авторами (В. Ф. Войтик, 1958; В. Н. Дьяченко и М. И. Лизунова, 1960; М. П. Гусева, 1960; В. А. Горшков, 1960; В. А. Перцуленко, 1960; Н. В. Неверова, 1960, и др.).

Мы также наблюдали благоприятные результаты терапии пчелиным ядом больных ревматоидным артритом. В процессе отбора и лечения больных мы встретили большие затруднения. Дело в том, что при ревматоидном артрите встречается большая вариабильность клинических форм болезни, сложной этиопатогенетически. Недостаточный успех терапии, даже при использовании современных лечебных средств, — частое явление при этой болезни. Излишне доказывать, что при ревматоидном артрите, как и при многих других заболеваниях, нельзя применять любой метод терапии, не изучив вариант заболевания и его этиологические факторы у каждого конкретного больного.

Мы выделили это заболевание, чтобы рассмотреть его более подробно и на примере ревматоидного артрита представить метод лечения пчелиным ядом в зависимости от клинических особенностей и этиопатогенетических факторов.

Этому посвящена следующая глава.

Глава IV

ЛЕЧЕНИЕ ПЧЕЛИНЫМ ЯДОМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ревматоидный артрит имеет значительное распространение и представляет собой сложное заболевание. Современные исследователи считают ревматоидный артрит (инфекционный неспецифический полиартрит) коллагенезом. Статистические данные о распространении этого заболевания мало известны. Некоторой иллюстрацией заболеваемости ревматоидным артритом являются данные Национального исследовательского совета США. Им установлено, что ревматизмом и ревматоидным артритом страдает 7 500 000 американцев. По дан-

ным Холлендера и Броуна (Hollander a. Brown, 1951), 2,7% населения США болеют ревматоидным артритом. Согласно более позднему сообщению С. Леффа (1955), около 9% взрослого населения США страдает ревматическими заболеваниями, причем 1/3 из них составляет ревматоидный артрит. В Англии 3% населения поражено указанным артритом, а в Дании распространение инфекционного неспецифического полиартрита составляет 0,6% (Амитцбол и Снррасон — Ammïtzbol, Snorrason, 1953).

Учет распространения этого заболевания во многих странах затруднен в связи с рядом обстоятельств. Ревматоидный артрит не всегда представлен в клинике отдельной нозологической единицей. В официальных формах статистического учета ревматоидный артрит идет под рубрикой ревматических заболеваний или прочих заболеваний суставов. Следовательно, до настоящего времени нет обязательной дифференцированной регистрации больных ревматоидным артритом. Не существует и единой классификации ревматоидного артрита. Недостаточно изучены вопросы этиопатогенеза и клиники этого заболевания.

По утверждению многих специалистов, клиника ревматоидного артрита ярко очерчена и болезнь легко распознаваема. Это положение верно для хронических прогрессирующих форм ревматоидного артрита и то не во всех случаях. Сложны для распознавания, например, многие «стертые» формы истинного инфекционного артрита (бруцеллезного, туберкулезного или дизентерийного происхождения). Чрезвычайно затруднена диагностика атипических форм ревматоидного артрита, при которых болезнь от начала до конца протекает как сепсис, миелолейкоз, агранулоцитоз. В таких случаях болезнь, как правило, имеет острое эксудативное течение, без ремиссий, длится от месяцев до одного-двух лет и может закончиться летальным исходом. Сложны также для распознавания и бессуставные формы ревматоида. Известные затруднения представляют варианты ревматоидного артрита, описанные как болезнь Стилл—Шоффара и синдром Фелти. Весьма сложной является диагностика начальных форм ревматоидного артрита. Различить начальные формы ревматизма и ревматоида порой бывает невозможно. Выяснение правильного диаг-

ноза этих пограничных заболеваний затягивается иногда на длительное время, чему способствуют сходные этиопатогенетические и клинико-лабораторные симптомы той и другой болезни.

Ревматоидный артрит, как и ревматизм, во многих случаях начинается остро после инфекции, чаще ангины, или переохлаждения. При обоих заболеваниях может иметь место эксудативное течение болезни, кратковременность первоначального поражения суставов (без анатомических костно-мышечных изменений), поражение мышцы сердца, наклонность к рецидивному хроническому течению и другие сходные симптомы. Возможно; благодаря именно этой эксудативной форме ревматоида и сохранилась старая широко распространенная точка зрения, что существует одно ревматическое заболевание, при котором в одних случаях преимущественно поражается сердце, а при других — мышечно-суставной аппарат.

Из многочисленных форм болезней суставов была выделена группа системных артритов, обычно развивающихся в связи с изменениями реактивности организма и названных ревматоидным артритом. Это неспецифические артриты аллергической или токсико-аллергической и неврогенной природы со склонностью к рецидивированию и прогрессирующему течению. Они описаны многими авторами. В отечественной литературе этот артрит описан А. М. Предтеченским (1933, 1948) как прогрессирующий обезображивающий полиартрит. Б. П. Кушелевский (1945) назвал его очагово-инфекционным артритом. А. И. Нестеров (1948) называет это заболевание неспецифическим инфекционным артритом.

В США существует направление, согласно которому разнообразные системные гиперергические поражения суставов объединяют в одну группу ревматических болезней (Эдстрем — Edström, 1952). В свою очередь, эту большую группу делят на подгруппы. Такое представление о «семействе» ревматических заболеваний не ново. Еще в XVII в. под термином «ревматизм» обобщали заболевания, различные по этиологии и патогенезу. Другие авторы, подчеркивая значение поражения соединительной ткани при ревматизме, ревматоиде и других заболеваниях, выдвинули новое определение для этой

группы заболеваний, назвав их болезнями соединительной ткани, коллагенозами или болезнями адаптации (Кельгрен — Kellgren, 1953). Коллагенозы определяют как аллергические и инфекционно-аллергические заболевания с аутоиммунным повреждением соединительной ткани разных органов и систем с разнообразием клиники и полициклическим течением (А. И. Нестеров и Я. А. Сигидин, 1961). Помимо ревматоидного артрита, к основным коллагенозам относят также ревматизм, узелковый периартериит, диссеминированную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит и тяжелые формы сывороточной болезни. Однако объединение указанных заболеваний не означает их отождествления, что отмечают многие авторы.

Оценка клинического течения и исхода ревматоидного артрита в известной степени определяет мероприятия по его профилактике и лечению. Отсутствие специфического лечения ревматоида в большой степени компенсируется применением комплексной терапии. Содержанием ее является своевременная госпитализация (в остром периоде заболевания), лечение очага инфекции, повышение иммунобиологической реактивности организма, рациональное питание, использование физических и медикаментозных средств.

Медикаментозная противоревматоидная терапия основана на применении антиаллергических, противовоспалительных и болеутоляющих средств. Безусловно сохранили свою лечебную ценность издавна применяемые салицилаты (салициловый натрий, аспирин), а также препараты пиразолоновой группы: пирамидон, анальгин, бутадион, соединения бутадиона с пирамидоном (иргапирин, пирабутол, реопирин, бутапирин) и другие. Использовать для лечения ревматоидного артрита резохин и различные препараты золота (кризанол — отечественный препарат для внутримышечных инъекций; зарубежные препараты: миокризин, санокризин, лаурон и др.) следует с осторожностью в связи с токсичностью этих препаратов (Л. И. Егорова, 1959).

Сравнительно новыми и недостаточно изученными препаратами лечения ревматоидного артрита являются стероидные гормоны и АКТГ. После опубликования работы Хенча (Hench) в 1949 г. применение стероидных гормонов и АКТГ заняло большое или почти глав-

ное место в лечении ревматоидного артрита и ревматизма.

В настоящее время обобщен опыт терапии ревматоидного артрита стероидными гормонами и АКТГ. Оказалось, что благоприятные результаты лечения этими гормонами получены лишь у части больных. Длительное применение гормонов, как и применение отдельных курсов гормональной терапии, не всегда предотвращает прогрессирование заболевания. Было также выяснено, что применение стероидных гормонов и АКТГ не может заменить других методов лечения. По клиническим наблюдениям, показания к гормональной терапии должны быть ограничены острыми случаями заболеваний, что составляет примерно до 10—15% (Келлгрен, 1953; Глин, 1960) или до 30% больных ревматоидным артритом (Нестеров, 1960; Астапенко, 1960).

В терапии ревматоидного артрита оправдано, помимо стероидных гормонов, использование и других лечебных средств. Вместе с тем успех терапии зависит от правильного выбора метода лечения и его направленности, от правильного распознавания и оценки особенностей течения болезни.

Каковы же эти особенности?

Мы наблюдали 747 больных с артритами, невритами, спондилитом и деформирующим спондилозом. Из этого числа 603 больных (470 с ревматоидом и 133 с ревматизмом) наблюдались в клинике и 144 — в амбулатории при клинике. Из 747 больных с ревматоидным артритом было 564, ревматическим полиартритом — 133 и невритами 50 больных.

Из табл. 3 видно, что среди больных ревматоидным артритом преобладали больные в возрасте от 40 до 59 лет, что составляло 53,2%. Больных спондилозом в этом же возрасте было 76,1%, а больных ревматическим полиартритом лишь 38,4%. В то же время в более молодом возрасте (от 30 до 49 лет) ревматический полиартрит составлял 57,1%.

Наши данные (табл. 3) соответствуют литературным показателям, согласно которым ревматический полиартрит поражает более молодой возраст, а для более пожилого возраста характерно заболевание ревматоидным артритом (Б. П. Кушелевский, 1945; А. И. Нестеров, 1958). По материалам И. И. Макаренко (1959),

Таблица 3

Возрастной состав больных ревматоидным и ревматическим артритом

Возраст	Ревматоидный артрит		Спондилит, спондилоартроз		Ревматический полиартрит	
	число больных	%	число больных	%	число больных	%
От 15 до 19 лет	5	1,1	—	—	2	1,5
„ 20 „ 29 „	75	15,9	—	—	15	11,3
„ 30 „ 39 „	78	16,5	11	12	47	35,3
„ 40 „ 49 „	102	21,5	38	41,2	29	21,8
„ 50 „ 59 „	149	31,5	32	34,8	22	16,6
„ 60 „ 69 „	50	10,6	9	9,8	16	12,0
Старше 70 лет	13	2,8	2	2,2	2	1,5
Всего . . .	472		92		133	

наибольшая частота ревматоидного артрита приходится на возраст 17—50 лет.

Как видно из табл. 4, среди больных ревматоидом преобладали женщины. Их число по сравнению с находящимся на лечении числом мужчин составляло соотношение 3 : 1. Близкие к этим данным наблюдения других авторов (Б. П. Кушелевский, 1945; А. И. Нестеров, 1958; М. Г. Астапенко, 1960).

Таблица 4

Распределение больных по полу

Заболевание	Мужчины		Женщины	
	число больных	%	число больных	%
Ревматоидный артрит	119	25,2	353	74,8
Спондилоартроз	34	37,0	58	63,1
Ревматический полиартрит (ревматизм в активной фазе)	33	24,9	100	75,1

Давность заболевания у больных ревматоидным артритом составляла: до 1 года — 9,4%, от 1 до 10 лет—

63,9%, от 11 до 20 лет — 19,3%, от 21 до 30 лет — 5%, более 30 лет — 2,3% больных.

Из приведенного числа больных ревматоидным артритом 24,7% имели инвалидность.

Выясняя значение профессии у исследуемых больных, мы не смогли выявить влияние тяжелого физического труда на частоту заболеваний ревматоидом или степень поражения болезнью.

Согласно анамнестическим данным, больные часто связывают свое заболевание с ангиной, гриппом и охлаждением. После ангины заболевших ревматоидным артритом было 31,7%, после гриппа — 24,7%, после охлаждения — 27,3%. При спондилите заболевших после ангины было 18,4%, после гриппа — 21,7%, после охлаждения — 33,7%. В то же время количество заболевших ревматическим полиартритом после ангины составляло 59,4%, после гриппа — 19,6%, в связи с охлаждением — 16,5%. Таким образом, ангина в начале болезни при ревматоиде, в отличие от ревматизма, встречается реже.

Хронический тонзиллит и хронический фарингит у больных ревматоидом составляли 25,8%, тонзиллэктомия в анамнезе была у 8,8% больных. Фиброочаговый туберкулез легких в анамнезе, послуживший, по-видимому, причиной развития ревматоида, составлял 1,75% случаев. Травма явилась началом болезни у 2,4% больных.

Обращают внимание и другие заболевания, сопутствующие ревматоидному артриту. Среди этих заболеваний особенно часто встречается хронический колит, который отличается у этих больных, как правило, многолетним и часто малосимптомным течением. Острая дизентерия составляет, по нашим данным, 2,2%, в то время как хронический колит выявлен у 36,8%, а хронический колит совместно с холециститом отмечен еще у 9,6% больных.

Еще чаще эти заболевания наблюдаются у больных со спондилитом и спондилоартрозом, у которых хронический колит составляет 73,9%, а хронический холецистит 15,2% больных. Значительно реже встречается хронический колит при других заболеваниях. Так, например, при заболевании ревматическим полиартритом хронический колит и холецистит,

вместе взятые, отмечены в анамнезе у 2,2% больных, а при бронхиальной астме всего у 1,8% больных.

Этот факт говорит о многом и прежде всего о том, что хронический колит часто предшествует суставным заболеваниям. С этой точки зрения представляет интерес сообщение о функциональных и органических поражениях нервной системы при колитах дизентерийного происхождения (М. А. Скворцов, 1944; Д. Н. Могильницкий и М. С. Брунштейн, 1941; П. Н. Степанян, 1947; Лиум — Lium, 1939). Особое значение представляют работы С. С. Вайля, В. Курковского и Т. С. Истамановой. С. С. Вайль в 1935 г. в гистологическом исследовании обнаружил явления фуникулярного миелоза при хроническом колите. В. Курковский (1939) описал дегенеративные и воспалительные изменения как в центральной, так и периферической нервной системе. Поражение чувствительных нервных волокон-аксонов в адвентиции сосудистой стенки (дуга аорты, брюшная аорта, иногда в сонной артерии) при дизентерии обнаружила Т. С. Истаманова (1940).

Таким образом, одной из причин, способствующих развитию ревматоидного артрита и спондилоартроза, может быть хронический колит, который при многолетнем течении вызывает поражения центральной и периферической нервной системы.

Большинство авторов рассматривает ревматоидный артрит как полиэтиологическое и монопатогенетическое заболевание. Такое ясное суждение об этиопатогенезе не уменьшает сложности в решении вопроса о классификации ревматоидного артрита и других заболеваний суставов. Это обусловлено тем, что решается вопрос различными методами оценки.

Существует более пятидесяти классификаций ревматоидного артрита. Все они, как отмечает Д. Г. Рохлин (1936), страдают громоздкостью и отсутствием единого принципа деления. Мюллер (Müller, 1932) и Ассман (Assmann, 1924) значительно упростили существующие классификации. Они разделили поражения суставов по принципу воспалительных и дегенеративных процессов и соответственно назвали их артритами и артрозами. Это деление хотя и сохранилось до наших дней, но является далеко не полной характеристикой болезней суставов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

В отечественной медицине со времени Н. А. Вельяминова (1907, 1924) сохранился клинико-анатомический принцип классификации суставных поражений. Разработанная в 1935—1961 гг. А. И. Нестеровым клинико-анатомическая схема позволяет наиболее полно изучить формы суставных заболеваний. В этой схеме ревматоидный артрит (инфектартрит) делится на три основные группы.

1. Преимущественно суставные формы инфектартритов — ревматоидный артрит (эти формы могут протекать с преобладанием эксудативных или пролиферативных изменений в суставах): 1) с острым началом болезни; 2) с подострым началом (и течением) болезни; 3) с медленным хроническим началом болезни; 4) «септический инфектартрит»; 5) болезнь Бехтерева; 6) инфектартрит у детей (болезнь Стилла).

2. Суставно-висцеральные формы: 1) суставно-сердечная (инфектартрит в сочетании с миокардиодистрофией, или пороком сердца, или перикардитом); 2) суставно-почечная (инфектартрит в сочетании с амилоидозом почек или нефритом); 3) суставно-легочная (инфектартрит в сочетании с хронической пневмонией); 4) суставно-нервная (инфектартрит с симптомами поражения вегетативной нервной системы и др.).

3. Комбинированные формы (сочетанные): 1) инфектартрит и ревматизм; 2) инфектартрит и обменно-дистрофический полиартрит; 3) инфектартрит и красная волчанка, или дерматомиозит, или узелковый периартериит и др.

В вышеприведенной классификации следует отметить условность деления инфектартрита на преимущественно суставные и суставно-висцеральные формы, так как нет форм ревматоидного артрита без висцеральных поражений. Изменения, например, нервной системы и сосудов не только являются признаками всех форм этого заболевания, но, видимо, всегда предшествуют ревматоидному процессу.

Согласно клинико-анатомической классификации А. И. Нестерова, И. И. Макаренко (1959) выделил три варианта течения ревматоидного артрита: эксудативный, эксудативно-пролиферативный и фиброзно-склеротиче-

ский, разновидностью которого является болезнь Бехтерева.

Наши исследования позволяют следующим образом классифицировать заболевания 564 больных, которых мы наблюдали.

Первый вариант. К этому варианту — эксудативной форме ревматоидного артрита — нами отнесены 112 больных (19,8%). У большинства из них (82,1%) начало болезни было острым. У 33,9% больных отмечалось острое и тяжелое течение болезни с самого начала заболевания, у остальных (66,1%) больных клиника заболевания характеризовалась менее острым эксудативным течением.

Эта форма ревматоида, подобно ревматическому полиартриту, характеризуется яркой клинической картиной. Температура повышается до 39°, развивается болезненное воспаление нескольких или многих суставов. Суставные боли носят нестойкий летучий характер и напоминают ревматическое поражение суставов.

Согласно нашим исследованиям, у 68,3% больных ревматоидом при эксудативной форме его отсутствовали рентгенологические признаки поражения суставов. В остальных случаях (31,7%) отмечались явления остеопороза и отек мягких тканей или имелся выпот в единичных суставах. Клиническое течение с рецидивами мы отметили у 56,2% больных; остальные 43,8% больных имели безрецидивное постоянно эксудативное течение болезни. Эксудативная форма заболевания может прогрессировать и перейти в эксудативно-пролиферативную форму. Может быть и другой исход — выздоровление. Мы наблюдали выздоровление больных при применении гормональной терапии.

Второй вариант клинико-анатомической формы ревматоидного артрита характеризуется пролиферативным или эксудативно-пролиферативным течением. Этот наиболее часто встречающийся вариант болезни составил, по нашим данным, 77,7% (438 из 564 больных). Заболевание обычно начиналось с эксудативно-профилеративных проявлений. С первых дней болезни появлялось недомогание, поражение суставов и мышц, которые в дальнейшем носили стойкий и прогрессирующий характер.

Патологоанатомические изменения в этом варианте болезни выявляют пролиферативные процессы в сино-

виальной оболочке и надхрящнице, в периферическом отделе суставного хряща и образование грануляционной ткани (Фишер, Fischer, 1935). Грануляционная ткань постепенно замещает суставной хрящ и разрушает субхондриальные участки кости. Поражаются эпифизы костей. В тяжелых случаях отмечаются разрушения хряща с сужением суставной щели. Развиваются подвывихи, иногда почти полные вывихи, с образованием фиброзных и костных анкилозов. Остеопорозы могут привести к патологическим переломам костей. Д. Г. Рохлин отмечает преобладание деструктивных процессов над продуктивно-гипертрофическими, но иногда имеются краевые костные разрастания, обызвествление и окостенение фиброзных тканей.

При экссудативно-пролиферативной форме болезни наблюдаются не только постепенное начало и подострое течение болезни. Примерно у половины наших больных (в 61,9% случаев) мы наблюдали острое начало и острое течение этой формы болезни, подострое течение болезни отмечено у 13,9%, хроническое — у 24,2% больных. В отличие от экссудативной формы при экссудативно-пролиферативном варианте имеет место неуклонно прогрессирующее поражение суставов и мышц и необратимые поражения других органов и систем. Отмечаются поражения сердца и почек, выявляются местные нарушения кровообращения — «печеночные ладони», нарушения нервной системы, обмена веществ и системы крови.

Экссудативно-пролиферативная форма болезни характеризуется как многолетнее страдание с постепенным и непрерывным или рецидивирующим течением. Однако эта форма болезни может иметь и другое, злокачественное, течение. При этом прогрессирование процесса идет столь агрессивно, что в период от 3—6 месяцев до 1—2 лет приводит к тяжелой инвалидности больных.

Третий вариант клинико-анатомической формы ревматоидного артрита включает заболевания с вялохроническим и прогрессирующим течением, с постепенным фиброзно-склеротическим поражением суставов. К этому варианту мы отнесли наблюдаемые нами случаи болезни Бехтерева.

Необходимо отметить, что в настоящее время поражения сочленений позвоночника относят к тем же ос-

новным нозологическим формам, что и периферические артриты, с которыми спондилит (костный блок между телами позвонков и анкилоз мелких суставов позвоночника, окостенение его связочного аппарата) или спондилоартроз (дегенеративные изменения в этих же суставах) обычно сочетается (Е. М. Тареев, 1959; И. И. Макаренко, 1959). А. И. Нестеров (1961) считает болезнь Бехтерева вариантом суставных форм инфектартрита.

К фиброзно-склеротической форме ревматоидного артрита мы отнесли 14 из 564 больных, т. е. 7,7%. Из 14 больных 9 страдали болезнью Бехтерева—Штрюмпель—Мари. У 5 больных отмечался хронический медленно прогрессирующий процесс, поразивший весь опорно-двигательный аппарат (суставы, мышцы, связки и слизистые сумки)с развитием анкилозов. У всех этих больных клиника болезни характеризовалась отсутствием эксудативных явлений. Этиопатогенез не отличался от других форм ревматоидного артрита.

Анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева—Штрюмпель—Мари) начинается обычно с поражения межпозвоночных и реберно-позвоночных, а также крестцово-подвздошных суставов. Реже поражаются грудино-ключичные сочленения (Рохлин, 1940; Рубашева, 1962). В дальнейшем болезнь поражает крупные, реже мелкие суставы конечностей. Больные жалуются на боли в позвоночнике. Отмечаются опоясывающие боли, вследствие сдавления спинномозговых корешков. С развитием болезни наступает полная неподвижность позвоночника и грудной клетки в связи с окостенением связочного аппарата.

Спондилит является частым проявлением ревматоидного артрита. Среди наших больных имелось 183 (32,5%) больных деформирующим спондилитом и спондилоартрозом, из них у 116 (63,4%) наблюдалось одновременное поражение позвоночника и суставов конечностей. По своей клинической картине заболевания 77 больных (42,1%) отнесены к эксудативно-пролиферативной форме; у 92 больных (50,2%) было отчетливое пролиферативное и у 14 (7,7%) фиброзно-склеротическое течение болезни.

Нетуберкулезные воспалительные хронические спондилиты характеризуются болевыми симптомами и воспалительными поражениями суставов позвоночника.

В своем течении эти воспалительные изменения осложняются реактивными склеротическими разрастаниями в форме так называемых костных клювов или костных блоков между телами позвонков и окостенением связочного аппарата позвоночника (Д. Г. Рохлин, 1936, 1941). В дальнейшем воспалительный процесс сравнительно быстро переходит в дегенеративный и протекает как спондилоартроз.

Внесуставные поражения

Наряду с поражением суставов и костей при ревматоидном артрите имеются изменения в других органах и тканях. Эти внесуставные поражения описаны в литературе.

На значение изменений нервной системы при развитии ревматоидного артрита указали Л. О. Даркшевич (1891, 1892), А. А. Корнилов (1890, 1895), Н. А. Вельяминов (1907, 1910), М. П. Кончаловский (1932), А. Д. Сперанский (1934) и другие.

Корнилов и Вельяминов полагали, что у больных ревматоидным артритом поражены задние столбы спинного мозга. Вельяминов (1924), Холендер (Hollander, 1954) обратили внимание на раннее развитие остеопороза костей у больных артритом. Вельяминов полагал, что причинами развития остеопороза, как и артритических амиотрофий, являются нейротрофические и нервнорефлекторные изменения.

Изменения нервной системы мы отмечали у многих наших больных. Часто наблюдались невриты и невралгии (47%), в единичных случаях выявлены полиневриты. Парестезии отмечены у 59% больных. Все эти поражения у части больных задолго предшествовали суставному заболеванию или были выражены в периоды вспышек болезни, но почти всегда маскировались суставными болями. У больных спондилитом и спондилоартрозом шейные и грудные радикулиты, а также невралгии затылочных нервов распознавались сравнительно редко. Они также часто маскировались другими заболеваниями. При этих поражениях больные обычно жаловались на упорные постоянного характера стенокардические и головные боли. Боли эти усиливались в связи с резкими движениями, но не сопровождались сердечной

слабостью, одышкой или тахикардией. Обычно больные сохраняли сравнительно хорошее самочувствие и трудоспособность.

Жалобы больных на упорные сердечные боли часто приводили к ошибочному диагнозу: у них определяли коронароневроз, еще чаще ставился диагноз: коронаросклероз. Диагностика осложнялась также тем, что у этих больных нередко на электрокардиограмме выявлялись признаки коронарной недостаточности. При анализе таких случаев у нас всегда возникал вопрос, не могут ли поражения спинного мозга, о которых писал Вельяминов, и корешковые поражения, которые так часто отмечают при ревматоидном артрите как следствие нервнотрофических изменений, вести к заболеванию сердца и сосудов. Нам представляется это возможным.

Наши клинические наблюдения показали, что у значительной части больных шейным и грудным радикулитом и невралгиями затылочных нервов вслед за признаками этой болезни выявляется повышение артериального давления либо явления коронарной недостаточности (при электрокардиографическом исследовании). С этой точки зрения привлекает внимание тот факт, что больные ревматоидом чаще, чем другие группы больных, поражаются гипертонической болезнью и атеросклерозом. Среди исследованных нами больных ревматоидным артритом число страдавших гипертонической болезнью и коронаросклерозом составляло 29%. В группе спондилиты-спондилоартрозы число этих заболеваний значительно больше и составляет 68,5%. Между тем при ревматическом полиартрите гипертоническая болезнь и атеросклероз выявлены всего у 8,2%, а при бронхиальной астме — у 17,2% больных.

На фоне этих данных представляет интерес сообщение А. Ю. Ратнер (1962), которая наблюдала 110 больных с так называемой шейной мигренью. Синдром шейной мигрени связан с деформацией шейного отдела позвоночника. Причиной этого заболевания является поражение межпозвоночных дисков вследствие нарушения обмена, инфекции, травмы, раннего старения. Этот синдром описан под названием церебральных вазопатий, базальных арахноидитов, вестибулопатий или шейной мигрени (Барре — Barre, 1926; Льеу — Lieon, 1928; Бэрчи-Роше — Bärtschi-Roschaix, 1949; Кэмпбелл А. М. —

Campbell, 1960). Симптомами этой болезни являются упорные головные боли, головокружения, иногда боли в сердце. Ратнер обнаружила у трети из 110 обследованных больных повышение артериального давления, и у такого же числа больных была выявлена гипотония. На рентгенограммах шейного отдела позвоночника у большей части больных обнаружились деформации ункоцеребральных сочленений. Однако отсутствие на первых порах рентгенологических изменений не должно исключать этот диагноз. По описанию Ратнер, изменения на рентгенограммах обычно выявлялись значительно позже клинических проявлений болезни.

Чрезвычайно важно помнить, что поражения позвоночника с последующими изменениями иннервации и кровообращения могут способствовать прогрессирующему течению ревматоидного артрита и вести, к тому же, к ряду осложняющих заболеваний, вызывая длительное (многолетнее) раздражение центральной нервной системы. Поражения позвоночника могут также способствовать развитию невроза высших нервных центров или усугублять его, вызывая тем самым нарушения артериального давления.

Сердечно-сосудистые поражения

При ревматоидном артрите поражаются сердце и сосуды. Симптомы этого поражения часто остаются малозаметными. Однако такие изменения не так редки. Поражение мышцы сердца характеризуется узелковым воспалением (Бунин, Соколов, Вильямс, Блэк — Bunin, Sokoloff, Williams, Black, 1955). Изменения мелких артерий носят характер подострого артериита (Соколов — Sokoloff, 1953; Абрикосов А. И., 1955). Отмечают повышенную проницаемость стенок капилляров (Стражеско Н. Д., 1930; Нестеров А. И., 1948; Кушелевский Б. П., 1945).

У исследуемых нами больных ревматоидным артритом наблюдались главным образом признаки мышечного поражения сердца. Заметной одышкой и сердцебиением страдало 58,7%. При физикальном и фонографическом исследовании был определен систолический шум у 32% больных. Из этого числа у значительной части больных рентгенологически отмечено увеличение

левого желудочка сердца. Миокардит был выявлен у 16 из 458 больных (3,5%). Пороков сердца в группе ревматоидных больных было всего 10, что составляет 2,3%. В половине случаев — с митральной недостаточностью, остальные — комбинированные митрально-аортальные пороки.

Что лежит в основе развития порока сердца при ревматоидном артрите — ревматизм или ревматоид? Решить этот вопрос пока трудно. На основании сообщенных в литературе патологоанатомических находок следует считать, что ревматоидный процесс поражает только миокард. Однако этот вопрос недостаточно освещен в литературе и требует дальнейшего изучения.

Поражения почек

В литературе имеются указания на поражение почек при спондилите (Вирхов — Virchov, 1855) и при ревматоидном артрите (Д. Д. Лебедев, 1959). Эти изменения почек у больных ревматоидным артритом отмечены при клинических наблюдениях, а также при аутопсии. Описаны случаи нефрита, но чаще сообщается об амилоидном нефрозе.

Тейлум и Линдол (Teilum, Lindahl, 1954) сообщают об обнаружении амилоидоза почек в 14 из 28 секционных случаев ревматоидного артрита. Гедда (Gedda, 1955) из 10 914 аутопсий отметил 45 случаев ревматоидного артрита. При этом причиной смерти 9 больных явился амилоидоз почек и 2 больных — хронический нефрит. В. В. Сурра и Н. Н. Макаренко (1959) наблюдали из 110 больных ревматоидным артритом у 48 поражение почек.

Наличие почечного поражения мы выявили у 63 из 564 больных (11,1%). Из этого числа 9 больных страдали далеко зашедшим амилоидным нефрозом с явлениями почечной недостаточности. У остальных 54 также обнаружились признаки амилоидоза. В моче у некоторых больных была отмечена стойкая разных степеней альбуминурия и явления гипостенурии. Гематурия разной выраженности и преходящего характера отмечена у 137 из 458 больных ревматоидным артритом. Эту гематурию мы рассматривали как признак капиллярного поражения с повышением сосудистой проницаемости.

В группе больных ревматоидом, по сравнению с другими заболеваниями, почечные изменения встречаются чаще. У больных ревматоидным артритом почечные поражения (альбуминурия и понижение концентрационной способности почек) выявлены у 9,6%, у больных ревматизмом — 7,5%, при бронхиальной астме — 5%. Гематурия имела место у 30% больных ревматоидным артритом, у 24,8% больных ревматизмом и 13,9% при бронхиальной астме. Выраженный амилоидный нефроз мы наблюдали только в группе ревматоидного артрита.

Гиповитаминозы

У больных ревматоидным артритом обращает на себя внимание частота гиповитаминозов. Они были выявлены почти у всех обследованных нами больных. Наиболее частым был дефицит витаминов группы В. У больных отмечались стоматиты, язвенные поражения слизистой оболочки ротовой полости, экскориации в уголках рта, сухость и шелушение кожи, выпадение волос. У большого числа больных наблюдалась омозолелость на разгибательных частях кожи конечностей, усиление пигментации кожи в области открытых частей шеи и рук, признаки желудочно-кишечной недостаточности и изменение психики.

Отмечены также признаки гиповитаминоза А и С: кровоточивость десен, скорбутические геморрагии на коже, ломкость ногтей и другие изменения.

Клинические наблюдения убедили нас в том, что все эти гиповитаминозы связаны с течением многолетней изнурительной болезни и нарушением обменных процессов. Безусловно, гиповитаминоз может быть и следствием хронического колита, так часто выявляемого у ревматоидных больных.

Поражения кожи и подкожной клетчатки

Многие авторы обращают внимание на частые кожные заболевания у больных ревматоидным артритом (Н. А. Вельяминов, 1910; Е. М. Тареев, 1959). Из числа 564 исследуемых больных нами отмечено 40 случаев кожных заболеваний, среди которых псориаз выявлен у 9 больных, узловатая эритема — у 7, склеродермия —

у 3. В других случаях были обнаружены нейродермит, нейрофиброзит, эритродермия, экзема, хроническая рецидивирующая крапивница.

У некоторых больных мы наблюдали поражения кожи и подкожной клетчатки. При длительном течении ревматоида часто отмечались трофические изменения кожи в области больных суставов, главным образом тыла кистей. В этих местах кожа выглядела истонченной, блестящей, гладкой. Примерно у трети наших больных обнаружились изменения ладонных поверхностей в виде «печеночных ладоней». Ладони имели яркую розовую окраску, более выраженную в области eminentia thenar u. eminentia hypothenar. Феномен «печеночных», или ревматоидных, ладоней связывают с сильным расширением капиллярной сети ладонных областей.

Узелковые поражения подкожной клетчатки являются признаками ревматоидного артрита и описаны в литературе (Коллинс — Collins, 1939; Дреснер — Dresner, 1955; И. И. Макаренко, 1959). Их отмечают у 5—25% ревматоидных больных. Локализация этих узлов разнообразна. Они встречаются в области кожи и подкожной клетчатки разных частей тела, в области сухожилий, в суставных сумках, по ходу связок в оболочках глаза и в других органах. Развитие узелковых образований связывают с системным поражением соединительной ткани при ревматоидном артрите.

У наших больных мы также наблюдали воспалительные и дистрофические изменения кожи и подкожной клетчатки, характеризующиеся узелковыми образованиями и нередко кальцинозом.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Мы применили пчелиный яд у больных ревматоидным артритом и спондилоартрозом. Этот опыт основан на пятилетнем клиническом и диспансерном наблюдении больных и лабораторном их обследовании.

Пчелиный яд был применен при лечении 410 больных ревматоидным артритом. Контролем служили 154 больных, леченных гормонами и салицилатами. По своей клинической характеристике больные (в том числе и

контрольная группа) принадлежали в большей своей части (77,7%) к экссудативно-пролиферативному варианту ревматоидного артрита, к экссудативному варианту — 19,8% и к фиброзносклеротической форме — 7,7%. Это были больные с тяжелым прогрессирующим течением болезни, у которых предшествовавшее многолетнее лечение салицилатами, бутадионом, антибиотиками, а также стероидными гормонами и АКТГ не вызывало стойких ремиссий и не устраняло прогрессирования ревматоидного процесса.

Из числа 410 больных 210 получали только препарат пчелиного яда — апизартрон; 100 больных лечили пчелиными ужалениями; 100 больных лечили комплексно пчелиным ядом (апизартрон) в сочетании с гормональными препаратами (кортизон, гидрокортизон, адрезон, преднизон) и салицилатами.

В контрольной группе 42 больных получали только салицилаты, другим 112 больным были назначены стероидные гормоны и АКТГ; антибиотики назначались в случаях интеркуррентных заболеваний.

Результаты лечения показали высокие терапевтические свойства пчелиного яда.

Наиболее ярко лечебное действие яда при ревматоидном артрите проявилось в противоболевом и противовоспалительном эффектах. После введения яда у больных полиартритом или спондилоартрозом притуплялся, а иногда почти полностью снимался болевой синдром, значительно уменьшались невритические или невралгические боли. Заметно понижалась скованность и улучшались движения в пораженных суставах. Было выявлено местное анестезирующее действие.

Особенно отчетливым был местный анестезирующий эффект, который был столь прочным, что при последующих рецидивах болезни не утрачивался. Сильных болей, как и выраженной отечности, в «леченных» суставах у большинства больных при дальнейшем течении болезни, как правило, не возникало. Противоболевой эффект пчелиного яда можно объяснить влиянием его на нервные концевые разветвления и на центральную нервную систему. Исчезновение болевого синдрома также следует объяснить постепенной ликвидацией бурситов, тендовагинитов, множественных невритов, наблюдающихся у больных.

Обычно анестезирующее действие наступало спустя 5—30 *мин* после введения яда и держалось от нескольких часов до 2—3 суток. В других, более редких случаях, противоболевое действие выявлялось через 2—3 *ч* после инъекции яда или только на второй день. В последующие дни боли возобновлялись с прежней силой, но утихали постепенно в процессе лечения.

Учитывая анестезирующие свойства яда, мы вводили его больным с артритами вблизи больных суставов — в места прикрепления сухожилий, вблизи бурситов и тендовагинитов, по ходу нервов и сухожилий.

Клиническая проверка показала не только местное, но и общее противоболевое, а также тонизирующее действие пчелиного яда. У больных вялых, адинамичных, находящихся как бы в состоянии депрессии, после введения яда появлялись подвижность, бодрое настроение, небольшое возбуждение, иногда даже эйфория. Пчелиный яд, очевидно, влиял на состояние корковых нервных процессов.

Постепенно снимая болевой синдром, пчелиный яд одновременно уменьшал признаки воспалительного процесса. Заметно уменьшались отечность суставов и гиперемия, уменьшалась сосудистая проницаемость. Об этом можно было судить по исчезновению явлений капилляротоксикоза, имевшихся у некоторых больных, и по исчезновению микрогематурии. У больных исчезали ревматоидные тендовагиниты, бурситы; рассасывались подкожные ревматоидные узлы; полностью ликвидировались невриты. Этот эффект пчелиного яда был клинически сходен с противовоспалительным действием стероидных гормонов и АКТГ.

Противовоспалительный механизм АКТГ и стероидных гормонов заключается, как известно, в торможении развития соединительной ткани, в подавлении пролиферации тучных клеток и фибробластов, которые, как полагают, являются местом образования гиалуроновой кислоты (Е. В. Строганова, 1960). Эти гормоны подавляют также действие фермента гиалуронидазы и тем самым снижают проницаемость капилляров (Е. П. Чазов, 1956; Г. Л. Медник, 1957).

Клинические исследования показали, что, подобно АКТГ и кортизону, пчелиный яд обладает также десенсибилизирующим действием. Это действие особенно ска-

зывается при лечении больных с аллергическими заболеваниями. Наиболее отчетливым был десенсибилизирующий эффект в практике лечения узловатой эритемы, капилляротоксикоза и склеродермии. В этих случаях пчелиный яд был более действенным по сравнению с АКТГ и стероидными гормонами.

Примером может служить следующая история болезни.

Больная Я., 56 лет, пенсионерка, ранее подсобница, поступила в клинику 29/XI 1961 г. Жаловалась на выраженную общую слабость, одышку, сильные боли и припухлость в коленных, плечевых и локтевых суставах и суставах пальцев рук.

В детском возрасте болела ангинами и простудными заболеваниями, часто беспокоили боли в суставах, не лечилась. Тяжело заболела в 1937 году после гриппа. Появились острые боли в суставах конечностей, длительно лихорадила. Находилась в больнице шесть месяцев по поводу ревматизма; полностью поправилась. В 1959 году вновь заболела после гриппа. Развилась узловатая эритема, заболели и припухли суставы, была повышена температура. После повторного лечения в больнице состояние улучшилось, но полностью больная не поправилась. Спустя несколько месяцев перенесла ожог правой руки, осложнившийся дерматитом и рецидивирующей узловатой эритемой, стоматитом. Получала в течение месяца антибиотики без заметного эффекта. Только после лечения кортизоном болезнь перестала прогрессировать, но состояние осталось тяжелым. С тех пор отмечает очень частые рецидивы узловатой эритемы с сильным зудом кожи и тяжелым полиартритом. За два года лечилась в больнице по поводу указанной болезни 10 раз. Больная совершенно не переносит салицилаты и антибиотики, которые вызывают у нее тяжелый стоматит и вспышку эритемы. Только кортизон давал временный и небольшой эффект. В течение последнего года непрерывно получает кортизон.

Объективные данные: тяжелое состояние, не ходит. Значительно отечны и тугоподвижны, из-за отечности, суставы конечностей. Резко ограничены движения в коленных и локтевых суставах. Обильная эритематозная сыпь и узелковые подкожные образования в области суставов конечностей. Подчелюстные и подмышечные лимфоузлы мелкие, безболезненные. Питание среднее. Пульс 90 в 1 *мин*, ритмичный, удовл. наполн. Сердце расширено влево до среднеключичной линии, систолический шум у верхушки сердца. В легких изменений нет. Брюшная стенка мягкая. Печень немного болезненная, прощупывается у края реберной дуги. Селезенка не прощупывается.

Анализ крови: Hb 70 (11,7 *г%*), эр. 4 000 000, цветной показатель 0,87, л. 8 000, РОЭ 28 *мм/ч*. э. 2, п. 2, с. 62, лимф. 30, м. 4 Реакция Вассермана отрицательная. Реакция Ваалер—Розе положительна в разведении 1 : 256 при норме 1 : 16—32. С-реактивный белок положителен.

17-кетостероиды в суточном количестве мочи при многократных исследованиях до лечения 0,79—1,0 мг. Анализ мочи: уд. вес. 1020, белка нет, единичные лейкоциты в осадке.

Проба Торна: до введения АКТГ 50 эозинофилов, после введения — 25 в 1 *мм*³. При рентгеноскопии грудной клетки обнаружены эмфизема легких, увеличение сердца за счет левого желудочка, удлинение аорты. При рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта органических поражений не выявлено. Имеется дискенезия толстой кишки. На рентгенограммах коленных и локтевых суставов деструктивных изменений в костях не обнаружено. Окулистом выявлена эписклерома левого глаза.

Клинический диагноз: ревматоидный артрит (эксудативный вариант), узловатая эритема, эписклерома левого глаза, хронический колит, хронический холецистит.

Лечение: при поступлении в клинику были отменены стероидные гормоны, и в дальнейшем больная их не получала. Были назначены стрептомицин с нистатином, соляная кислота, витамины, дуоденальные промывания, курс лечения пчелиным ядом (апизартрон) в количестве 7 *мг* на протяжении семи недель лечения.

Больная быстро поправилась, начала свободно ходить, температура стала нормальной; РОЭ снизилась с 28 до 13 *мм*. Значительно уменьшились суставные боли. Узловатая эритема и опухоль суставов исчезли.

Показатели сахарной кривой и протеинограммы стали нормальными. Сахарная кривая до лечения: 1/74, 2/115, 3/122, 4/132, 5/130 *мг*%; после лечения: 1/75, 2/125, 3/116, 4/90, 5/70 *мг*%.

Протеинограмма до лечения: общий белок 8,09 *г*%, альбумины 60%, глобулины: α_1 — 2,3%, α_2 — 13,9%, β — 11,7%, γ — 18,6%. После лечения: общий белок 8,09%, альбумины 60%, глобулины: α_1 — 3,1%, α_2 — 5,6%, β — 2,8%, γ — 18,3%.

Данный случай болезни характеризовался острым и тяжелым течением; гормональная терапия не дала должного лечебного эффекта. Пчелиный яд оказал сильное противоаллергическое, а также противовоспалительное и противоболевое действие. К концу курса лечения пчелиным ядом воспалительный процесс и боли в суставах, как и явления узловатой эритемы, были преодолены.

Вместе с тем надо сказать и то, что пчелиный яд может вызывать местные и общие аллергические реакции и в связи с этим кратковременные обострения болезни с ускорением РОЭ и повышением лейкоцитоза.

Аллергические реакции чаще наблюдались при лечении больных непосредственно ужалениями пчелами или при применении не очищенных от белка препаратов яда.

Мы связываем токсический местный и общий эффект пчелиного яда с наличием в нем гистамина и балластных белков.

Лечение пчелиным ядом, особенно больных с острым течением ревматоидного артрита, вызывало преходящее усиление эксудативных явлений. Но не всегда. Больные ревматизмом, как правило, хорошо переносили пчели-

ный яд без заметных аллергических реакций. Таким образом, по чувствительности к пчелиному яду больные ревматизмом отличаются от больных ревматоидным артритом с эксудативным вариантом болезни.

Аллергические реакции бывают минимальными и малоприметными для больных не только при ревматизме, но и еще при ряде заболеваний, например при капилляротоксикозе, бронхиальной астме, склеродермии и некоторых других болезнях.

Обострение болезни, возникавшее в связи с лечением пчелиным ядом, проходило, и в конечном итоге терапии неизменно наступало улучшение состояния даже у больных с эксудативным течением ревматоида. Отрицательный лечебный результат наблюдался чаще у больных, у которых по разным причинам обрывался курс лечения или пчелиный яд не сочетался с гормональной терапией (кортизоном, преднизоном) в период эксудативных обострений. В клинической практике выявилось, что конечный лечебный эффект тем выше, чем сильней у больных период обострения. Однако мы всегда стремились избежать обострения болезни и назначали в таких случаях больным десенсибилизирующую терапию: при нетяжелых формах эксудативного течения ревматоида мы применяли одновременно с пчелиным ядом хлористый кальций внутрь или в вену (10%—10,0) и димедрол (0,05 1—2 раза в день); при тяжелых эксудативных формах мы сочетали пчелиный яд со стероидными гормонами (но не АКТГ).

Однако лечение пчелиным ядом не всегда приводит к выздоровлению или ремиссии, особенно у больных ревматоидным артритом с эксудативным вариантом болезни.

Следует отметить особо яркий лечебный эффект от пчелиного яда при лечении больных эксудативно-пролиферативной и фиброзно-склеротической формами ревматоидного артрита по сравнению с эксудативными формами болезни. При подостром и хроническом течении заболеваний применение пчелиного яда является безошибочным методом лечения у большинства больных и вместе с тем наиболее сильным из всех имеющихся ныне в распоряжении клиники средств.

Если учесть, что этими двумя формами ревматоида (эксудативно-пролиферативной и фиброзно-склеротиче-

ской) страдало около 80% состава наших больных, что соответствует литературным данным (Даусон — Dawson, 1932; И. И. Макаренко, 1959), то становится ясным значение пчелиного яда в практике лечения ревматоидного артрита.

Пчелиный яд, как и другие существующие в настоящее время лечебные средства, не устраняет тяжелые, далеко зашедшие поражения суставов и костей — такие, как анкилозы и разрушение хряща. Он снимает острый болевой синдром, аллергию, устраняет тяжелое течение воспалительного процесса и максимально восстанавливает движения в суставах, при условии одновременной их разработки.

Некоторые сравнительные показатели эффективности лечения больных ревматоидным артритом

Длительные диспансерные наблюдения больных позволили наиболее полно оценить методы применяемой терапии.

Таблица 5

Показатели эффективности лечения больных ревматоидным артритом к концу курса лечения

Препарат	Количество больных	Уменьшение суставных болей	Ликвидация суставных болей	Уменьшение отечности суставов	Снижение температуры	Улучшение показателей РОЭ и лейкоцитов	Отсутствие эффекта
Апизартрон	210	134 (63,7 %)	47 (22,5 %)	180 (85,5 %)	142 (67,3 %)	131 (62,5 %)	29 (13,8 %)
Ужаления пчелами	100	69 (69,0 %)	28 (28,0 %)	85 (85,0 %)	70 (70,0 %)	43 (43,0 %)	3 (3 %)
Стероидные гормоны и АКТГ . . .	112	69 (61,1 %)	40 (36 %)	96 (85,8 %)	77 (69,0 %)	71 (63,3 %)	3 (2,9 %)
Салицилаты	59	28 (48,0 %)	—	15 (25,0 %)	18 (30,6 %)	13 (22,0 %)	31 (53,0 %)
Комплексная терапия (стероидные гормоны и пчелиный яд)	100	60 (60,0 %)	38 (38,0 %)	98 (98,0 %)	81 (81,0 %)	78 (78,0 %)	2 (2,0 %)

Табл. 5 иллюстрирует некоторые сравнительные показатели лечения гормонами, салицилатами и пчелиным ядом.

Стероидные гормоны и АКТГ получали 112 наблюдаемых нами больных. Кортизон, гидрокортизон, а также преднизон и преднизолон давали наиболее быстрый эффект, в том числе и у больных с тяжелым течением ревматоида. В первый — третий день болезни заметно уменьшались суставные боли у 61,1% больных. У этих же больных отмечалось быстрое уменьшение отеков, снижение температуры и улучшение показателей крови. АКТГ больные обычно переносили плохо, и он реже давал хороший лечебный результат. У значительного числа больных, в том числе и с эксудативными вариантами, стероидная терапия имела недостаточный эффект (в 38,5%). У многих больных при понижении доз гормонов, как и при их отмене, наступал рецидив болезни, а в 50% случаев выявлялся синдром отмены гормонов. В дальнейшем у этих больных наблюдалось тяжелое эксудативное течение ревматоидного артрита. В результате определялась необходимость в непрерывной стероидной терапии после выписки из больницы.

Пчелиный яд, как и пчелиные ужаления, по сравнению с гормонами вызывали более медленный и менее яркий терапевтический эффект. Однако после каждой процедуры введения яда постепенно уменьшались суставные боли, отечность больных суставов и скованность. Эффект терапии возрастал при применении более сильных концентраций яда и долго не снижался после отмены его (от 4—6 месяцев до 1—2 лет).

Аллергические реакции у некоторых больных, временами усиливали боли и иногда обостряли течение болезни. Однако эти реакции полностью проходили при более редких процедурах введения яда (один раз в три-четыре дня) и подавлялись при применении десенсибилизирующей терапии другими средствами. Результаты лечения закреплялись последующей поддерживающей терапией салицилатами или пиразолоновыми препаратами, а также повторными курсами апитерапии.

К окончанию курса лечения пчелиным ядом (апизартрон был применен 210 больным) мы наблюдали уменьшение болей в суставах у 63,7% больных, прекращение болей — у 22,5%, уменьшение или ликвидация отечности

суставов — у 85,5%. Температура снизилась у 67,3%, улучшились показатели крови к концу лечения у 62,5% больных. У 13,8% больных лечебный эффект отсутствовал. К числу этих больных относятся многие, прошедшие только один курс лечения (введение от 2 до 10 *мг* яда на протяжении 3—8 недель) или неполный курс лечения, причем без попытки применить сочетанную терапию пчелиным ядом и стероидными гормонами.

Ужаления пчелами (лечение проведено у 100 больных) вызывало более сильный терапевтический эффект, но при этой терапии наблюдались более частые аллергические реакции.

Повторные 4—5 курсов терапии пчелиным ядом (или пчелиными ужалениями) в течение 3—5 лет вызывали у наблюдаемых нами больных более стойкий лечебный эффект и приостанавливали прогрессирование болезни. Прогноз и течение ревматоида, восстановление функции движений во многом зависели от того, когда и на каком этапе было начато лечение, как велики были поражения суставов и других систем, каковы осложнения болезни.

Одновременно с введением пчелиного яда, а иногда и до него, мы лечили у наших больных колит, холецистит, тонзиллит или другие очаги инфекции, а также применяли средства, улучшающие показатели крови при анемии или лейкопении.

Салициловая терапия (проведенная у 59 больных) имела более слабый лечебный эффект по сравнению с гормональной и апитерапией.

Наилучшие результаты лечения были выявлены при применении комплексной терапии пчелиным ядом и стероидными гормонами. Этот вид терапии мы применили у 100 больных, главным образом при тяжелом течении ревматоидного артрита. Такая комплексная терапия себя оправдала при лечении больных с острыми формами заболеваний. В этих случаях гормоны назначались в сравнительно небольших дозах: 10—15 *мг* преднизона (или преднизолона) в день.

Мы проводили и другой вариант комплексного лечения, когда стероидная терапия предшествовала терапии пчелиным ядом; пчелиный яд назначался в более отдаленные сроки после применения гормонов, во время спада эксудативной волны. В этих случаях (22 больных) мы сперва назначали большие дозы гормонов

в короткий срок времени, например по 30—50 *мг* преднизона в сутки в течение 7—10 дней. В дальнейшем сохранялось назначение небольших доз гормонов (5—10 *мг* в день) в сочетании с пчелиным ядом. К концу курса лечения гормоны отменялись, терапия проводилась только одним пчелиным ядом с добавлением к нему хлористого кальция или димедрола.

Третьим вариантом комплексной терапии было применение гормонов в период лечения большими дозами пчелиного яда. В этих случаях гормоны применялись в небольших количествах (5—10 *мг* преднизона на протяжении от 5 до 15 дней). Небольшие дозы гормонов были достаточными для достижения десенсибилизирующего эффекта, а короткий срок их применения не вызывал привыкания к ним. В этих случаях мы не наблюдали у больных синдрома отмены гормонов.

Нами проводилось диспансерное наблюдение больных, лечившихся в клинике пчелиным ядом, салицилатами и гормонами. Во внестационарный период лечения больным рекомендовалась поддерживающая терапия. Это лечение было рассчитано на прием салицилатов (и периодически бутадиона) в течение 1—3 недель каждого месяца и занятия лечебной гимнастикой.

У большинства больных ревматоидным артритом отдаленные результаты лечения пчелиным ядом и стероидной терапией резко различаются (табл. 6).

Таблица 6

Отдаленные результаты лечения больных ревматоидным артритом

Препараты	Количество диспансеризованных больных	Эффект лечения спустя 1—5 лет		
		хорошие результаты лечения	удовлетворительные результаты лечения	отсутствие лечебного эффекта
Пчелиный яд (апизартрон и ужаления пчелами)	300	168 (56%)	96 (32%)	36 (12%)
Стероидные гормоны и АКТГ .	82	14 (17%)	17 (20,7%)	51 (62,3%)
Салициловые препараты	59	11 (18,6%)	15 (25,4%)	33 (56,0%)

Из числа больных, наблюдаемых на протяжении 1—5 лет после лечения пчелиным ядом, были отмечены хорошие результаты при условии поддерживающей терапии больше чем у половины больных — у 168 из 300 (56%) — и удовлетворительные результаты у 96 больных (32%). В то же время отдаленный результат лечения гормональной терапией у большинства больных оказался неудовлетворительным. Хороший эффект лечения гормонами наблюдался главным образом в период их применения, и то не у всех больных. После окончания курса гормональной терапии, тем более спустя 1—5 лет, эффект от применения стероидных гормонов пропадал.

Результаты применения салициловых препаратов были значительно слабее по сравнению с пчелиным ядом.

В качестве иллюстрации эффективности применения пчелиного яда у больных с разными вариантами течения ревматоидного артрита приводим несколько историй болезни.

Больной Д., 33 лет, следователь, поступил в клинику внутренних болезней ЛСГМИ 16/XI 1958 г.

Заболел в июле 1958 г., в связи с сильным охлаждением после длительного заплыва в заливе (спортивные соревнования). Возникло недомогание, повысилась температура до 38°, появились боли и припухание суставов. Лечился три месяца в госпитале. Получал антибиотики, кортизон, АКТГ, салицилаты, физиотерапевтические процедуры. Лечение оказалось неэффективным, заболевание быстро прогрессировало.

Объективные данные. Не ходит. Питание пониженное. Суставы конечностей значительно отечны, коленные суставы в согнутом положении. Пульс 74 в 1 *мин*, ритмичный. Тоны сердца чистые. Артериальное давление 90/70 *мм рт. ст.* В легких и органах брюшной полости изменений не определяется.

Анализ крови: Hb 90 (13,3 *г*%), эр. 4 500 000, цветной показатель 0,9, л. 6500, РОЭ 30 *мм/ч*, э. 1, п. 1, с. 70, лимф. 22, м. 6. Анализ мочи: уд. вес 1018—1030, белка нет; в осадке: эритр. неизмененные и малоизмененные 10—15 в п/з. Остаточный азот 24 *мг*%. Реакции Вассермана и Бордэ—Жангу отрицательны. На электрокардиограмме А—В проводимость на верхней границе нормы, в остальном ЭКГ без отклонения от нормы. Рентгеноскопически сердце не увеличено в размерах, аорта не изменена.

На рентгенограммах обоих коленных суставов отмечается резко выраженный остеопороз. На рентгенограмме пояснично-крестцового отдела позвоночника костно-деструктивных изменений не отмечается.

Клинический диагноз: ревматоидный артрит, экссудативный вариант.

Получил длительный курс лечения пчелиными ужалениями на

протяжении двух с половиной месяцев (410 ужалений). В первые три недели терапии у больного было отмечено обострение болезни: усиление суставных болей, ускорение РОЭ с 40 до 60 *мм рт. ст.* В дальнейшем началось прогрессирующее улучшение состояния. Уменьшились, затем ликвидировались отеки суставов, уменьшились суставные боли, стал ходить. РОЭ при выписке не снизилась.

Больной был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии. В последующие три года лечился повторными курсами пчелиных ужалений. Полностью поправился. Закончил университет, работает. Сердце и суставы не беспокоят.

Случай этот интересен тем, что кортизон и АКТГ не купировали острого прогрессирующего течения ревматоидного артрита. Пчелиный яд при повторном его применении оказал хороший лечебный эффект.

Больной С-в, 33 лет, инвалид 2-й группы, ранее работал слесарем. Поступил в клинику 3/VIII 1962 г. с жалобами на боли в суставах стоп, кистей и локтевых суставах. Заболел в 1958 году после перенесенного на ногах гриппа и ангины. Болезнь прогрессировала постепенно. С 1958 г. длительно и в больших дозах получал кортизон и АКТГ без достаточного эффекта. Работать больной не мог, с трудом передвигался. В 1960 г. больного перевели на инвалидность второй группы. В мае—июне 1961 г. находился в клинике ЛСГМИ, получал пчелиный яд в сочетании с преднизоном. Лечение дало хороший эффект. Уменьшились боли и припухлость суставов. Через год поступил в клинику на повторный курс лечения пчелиным ядом.

При осмотре: плечевые, локтевые и лучезапястные суставы, суставы пальцев рук значительно отечны, резко ограничены в движениях, с трудом ходит. Пульс ритмичный, удовл. наполн., 70 в 1 *мин*; размеры сердечной тупости в норме, тоны чистые. В легких и органах брюшной полости изменений нет. Анализ крови: Hb 75 (12,5 *г%*), эр. 4 010 000, цветной показатель 0,93, л. 6000, РОЭ 24—32 *мм/ч*, э. 2, п. 2, с. 65, лимф. 23, м. 8. Реакции Вассермана, Райта и Ходдельсона, Р. Бордэ—Жангу отрицательны. Калий крови 16 *мг%*. Анализ мочи без патологии.

При рентгеноскопии грудной клетки изменений сердца и легких не выявлено. На рентгенограммах правого лучезапястного сустава отмечено (за счет разрушения хряща) сужение суставной щели с появлением кистовидных образований в мелких костях запястья; в области правого локтевого сустава сужение суставной щели из-за разрушения хряща без костно-деструктивных изменений. Отмечается наличие шпоры. В правом голеностопном суставе выявлено сужение суставной щели за счет разрушения хряща. В области правого локтевого сустава костных изменений не отмечено. Проба Торна с АКТГ: до введения АКТГ — 225 эозинофилов, после введения — 250 эозинофилов в 1 *мм*^{3}. 17-кетостероиды в суточном количестве мочи без приема гормонов и пчелиного яда: 6/VIII 1962 г. — 1,56 *мг*; 4/IX — 1,09 *мг*; 5/IX — 0,78 *мг*; 6/IX введен пчелиный яд; 17-кетостероиды в суточной моче 32,55 *мг*. 9/IX — без пчелиного яда кетостероидов в моче 13 *мг*; 10/IX после пчелиного яда 17-кетостероидов в моче 30 *мг*.

17-оксикортикостероиды в крови 7,4 γ%, через два часа после введения пчелиного яда оксикортикостероидов в крови 10,8γ%.

Диагноз: ревматоидный артрит, пролиферативно-экссудативная форма.

При повторном курсе лечения пчелиным ядом в августе 1962 г. был отменен преднизон, который больной получал ранее беспрерывно в течение трех лет. Сравнительно легко перенес отмену гормона. Получал пчелиный яд (8 *мг* апизартрона) в сочетании с салицилатами. Стал быстро поправляться, почти полностью ликвидировались суставные боли и отеки суставов. После выписки из больницы освободился от инвалидности, начал работать. В октябре 1962 г. поступил в техникум, где учится без отрыва от работы.

Суставы в настоящее время не отечны, движения восстановились полностью. Получает поддерживающую терапию: бутадион в чередовании с аспирином в течение 10—15 дней каждого месяца. В марте 1963 г. получил третий курс лечения пчелиным ядом в амбулаторных условиях. Гормоны не получает.

Интерес данного случая заключается в эффективности применения пчелиного яда больному, до этого длительно и безуспешно леченному стероидными гормонами и АКТГ. При первом курсе лечения пчелиный яд был применен в комплексе с преднизоном, а при повторном курсе проводилось лечение только одним пчелиным ядом. Применение пчелиного яда позволило сравнительно легко отменить преднизон, при этом не был выявлен синдром отмены гормонов. Восстановлена трудоспособность больного.

Больная Т., 37 лет, преподаватель, поступила в клинику внутренних болезней ЛСГМИ 5/II 1960 г. с диагнозом ревматоидный артрит.

Жаловалась на общую слабость, боли в суставах конечностей, болевые ощущения в области сердца, неустойчивый стул. В детстве болела скарлатиной. В 1938 г. оперирована по поводу полипов носа. В 1944 г. болела желтухой. В 1959 г. перенесла аборт с последующим длительным кровотечением. Через 6 месяцев была произведена тонзиллэктомия. Менструации с 15 лет, замужем с 24 лет. Имеет здоровую дочь.

Заболела в августе 1959 г. Обнаружилась болезненность и припухание десен, периостит, был удален зуб. В дальнейшем у больной отмечался упорный конъюнктивит с частым абсцедированием век. В сентябре 1959 г. появились боли и припухлость коленных, плечевых, локтевых суставов, стоп, кистей. Была обследована в поликлинике. Выявилась лейкопения с числом лейкоцитов 2000. В октябре 1959 г. у больной развилась подчелюстная флегмона. Была оперирована. В дальнейшем развилось тяжелое состояние, стоматит, поносы. Дважды лечилась в больнице. В клинике обнаружили большие изменения в крови; была выявлена стойкая лейкопения с числом лейкоцитов 900—1400; тромбоцитопения с числом тромбоцитов 74 000—114 000; Hb 71 (11,8 *г%*); формула: э. 3, ю. 6, п. 10, с. 14, лимф. 56, м. 11, РОЭ 12 *мм/ч*. Билирубин в сы-

воротке крови 3,2 *мг%*, реакция непрямая. Анализ мочи: уд. вес — 1025, белка нет, уробилин положителен. В осадке един. лейк. и эритр. в п/зр..

При осмотре: пониженное питание, иктеричность склер, размеры сердца нормальны, систолический шум у верхушки, увеличение печени на 4 *см* и селезенки также на 4 *см*.

Диагноз: ревматоидный артрит с синдромом Фелти.

В больнице проведен курс лечения кортизоном, АКТГ, антибиотиками, применяли гемотрансфузии, тезан, нуклеиновокислый натрий, витамины. Лечение не имело эффекта.

В дальнейшем больная с целью обследования и проведения спленэктомии была привезена в Ленинград и в тяжелом состоянии доставлена в клинику внутренних болезней ЛСГМИ. В клинике при осмотре объективные данные и показатели крови были прежние. Артериальное давление 105/60 *мм рт. ст.*

Миелограмма 10/II 1960 г. Число миелокариоцитов 90 000, эндотел. кл. 0,4; ретикул. 0,4; кл. Феррата 0,2; гемоцитобласты 0,4; миелобласты 2,4; промиелоциты 11,4; миелоциты нейтроф. 13,2; миел. эоз. 0,6; миел. баз. 0,2; юн. нейтроф. 18,2; палоч. 20,4; сегм. 3,2; эоз. 0,8; баз. 0,02; лимф. 4,2; мон. 1,2; плазмат. кл. 0,4; мегакариобл. 0,2, проэритробл. 0,4; эритробл. окс. 1,2; эрит. полихромат. 16,2; эрит. баз. 4,2. В миелограмме отмечено нормальное кровотворение с нарушением созревания сегментоядерных клеток (3,2%). Ост. азот крови 24 *мг%*. Реакция Вассермана отрицательна. Рентгеноскопия грудной клетки: легочная ткань без видимых патологических изменений, сердце в размерах не увеличено, аорта не изменена. На электрокардиограммах диффузные мышечные изменения с незначительной динамикой улучшения состояния миокарда.

В результате обследования был исключен ревматизм и выявлена картина агранулоцитоза. В клинике повторен курс лечения кортизоном и АКТГ. Получала стрептомицин, нуклеиновокислый натрий, тезан, гемотрансфузии, витамины, нистатин. Однако лечение было безуспешным.

Учитывая повторные инфекционные заболевания у больной и предполагая возможность образования у нее токсинов по отношению к собственным лейкоцитам, мы решили провести больной курс аутовакцинации аутовакциной, приготовленной из золотистого стафилококка, выделенного из гноя, вскрывшегося у больной абсцесса. В вакцине содержалось 500 000 000 микробных тел в 1 *мл*. Больной вводилась аутовакцина под кожу через каждые два дня в количестве 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 *мл* и дальше по 1,0 *мл*. Всего проведено 10 инъекций, которые больная перенесла хорошо. После аутовакцинации состояние больной стало неуклонно улучшаться, уменьшились размеры печени, перестала прощупываться селезенка; улучшились показатели крови. Кровь при поступлении в клинику: Hb 72 (12 *г%*), л. 1200, РОЭ 22—30 *мм/ч*, э. 7, с. 4, лимф. 62, м. 18—32, тромбоцитов 99 000; кровь при выписке из больницы: Hb 72 (12 *г%*), л. 3650, РОЭ — 38 *мм/ч*, б. 1, э. 3, п. 5, с. 49, лимф. 26, м. 15, тромбоцитов 112 000.

Больная была выписана из клиники в удовлетворительном состоянии с рекомендацией повторить курс лечения через год.

Была переведена на инвалидность второй группы и на протя-

жении года не работала. После выписки из больницы перенесла в сравнительно легкой форме рецидив агранулоцитоза. Через год поступила в клинику на повторный курс лечения. Жаловалась на суставные боли, припухлость суставов. Суставы, как и ранее, рентгенологически не были изменены.

Во второй раз пребывания в клинике больной был применен курс лечения пчелиным ядом (апизартрон) в небольших дозах. Лечение прошло успешно, без обострения болезни, с неуклонным улучшением общего состояния и показателей крови, уменьшением суставных болей.

Кровь до лечения 11/IV 1960 г.: Hb 66 (11 *г%*), эр. 3 160 000, цветной показатель 1,0, л. 2200, РОЭ 44 *мм/ч*, э. 3, п. 4, с. 34, лимф. 40, м. 18, клетки Тюрка 1, тромбоциты 102 608, ретикулоциты 8100.

Кровь после лечения пчелиным ядом 19/V 1960 г.: Hb 80 (13,3 *г%*), эр. 4 040 000, цветной показатель 1,0, л. 3600, РОЭ 16 *мм/ч*, э. 1, с. 51, лимф. 36, м. 12.

Выписана в удовлетворительном состоянии. В настоящее время не является инвалидом, работает. Показатели крови нормальные. Рецидивов агранулоцитоза не было. Суставные боли значительно уменьшились.

Клинический диагноз: ревматоидный артрит с синдромом Фелти и исходом в агранулоцитоз.

Особенность этого случая заключается в тяжелом эксудативном течении ревматоида в результате неблагоприятно протекавших повторных инфекций и последующего развития лейкопении с нарушением созревания сегментоядерных клеток. Кортизон и АКТГ не оказали лечебного эффекта.

Выявленный у больной агранулоцитоз устранен аутовакцинацией. Спустя год после улучшения состояния больной был проведен курс лечения пчелиным ядом, который, в свою очередь, оказал благоприятное влияние на состояние больной и на показатели крови.

* * *

Таким образом, сущность терапии пчелиным ядом заключается в противоболевом, противовоспалительном и десенсибилизирующем действии и в подавлении прогрессирования ревматоидного процесса. Противоболевой эффект яда позволяет в значительной мере расширить возможности применения лечебной гимнастики. В результате у больных значительно восстанавливаются движения. Эффективность терапии отмечена как в период применения пчелиного яда, так и в последующее время, в условиях поддерживающей терапии и особенно при повторных курсах лечения.

При клинической оценке пчелиного яда обращает на себя внимание некоторая однотипность его действия с действием АКТГ и стероидных гормонов. Группы больных по показаниям для лечения стероидными гормонами и пчелиным ядом оказались примерно близкими. В основном это больные с так называемыми коллагеновыми и аллергическими заболеваниями.

Развитие лечебного эффекта у одной группы больных ревматоидом (преимущественно пролиферативного, экссудативно-пролиферативного и фиброзно-склеротического вариантов) идет постепенно, исподволь и без аллергических реакций. У других больных, с экссудативными формами заболевания, применение пчелиного яда вызывает аллергические реакции и обострение болезни. Клинические наблюдения показали, что чем ярче выявляются аллергические реакции, тем эффективнее в дальнейшем результат лечения. Использование в этих случаях десенсибилизирующей терапии, в частности стероидных гормонов, приводит к ликвидации экссудативных вспышек болезни.

Для больных с тяжелым течением ревматоидного артрита наиболее показана комплексная терапия пчелиным ядом и стероидными гормонами. Таким методом лечения достигается более быстрый противоболевой эффект и подавление (гормонами) аллергических реакций, часто вызываемых пчелиным ядом.

* * *

Пчелиный яд выдержал многолетнее испытание и не принес разочарований при лечении некоторых заболеваний, при которых его действие опробировано и изучено. Однако на протяжении ряда лет существует тенденция применять и рекламировать пчелиный яд как универсальное лечебное средство при многих болезнях без достаточных показаний и контроля.

Примером такой неоправданной терапии может служить применение пчелиного яда в одной из поликлиник в Казани (А. Я. Шишонин, 1960). Пчелиный яд был использован в амбулаторных условиях при лечении 510 больных со следующими заболеваниями: эпилепсия, постконтузионные головные боли, рассеянный склероз, сирингомиелия, базальный арахноидит, гипертиреоз, па-

рез голосовых связок, острый отит и многие другие болезни (автором перечислено 19 наименований).

Столь широкое использование пчелиного яда в медицинской практике не оправдано и без проведения клинических и экспериментальных испытаний совершенно недопустимо.

Глава V

ВЛИЯНИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА НА НЕКОТОРЫЕ ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ И КРОВЬ

В настоящей главе представлены данные об изменении белкового состава крови, углеводного и солевого обмена, холестерина, остаточного азота и мочевины крови, а также клинических показателей крови у больных, леченных пчелиным ядом.

БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ КРОВИ

Большинство исследователей установило, что при ревматоидном артрите снижается количество альбуминов и увеличивается количество грубодисперсных белков (глобулинов и фибриногена). Перльман и Кауфман (Perlmann, Kaufman, 1946), Куковка (Kukowka, 1955), В. С. Зеленецкая (1957) отмечают, что диспротеинемия характеризуется понижением количества альбуминов и повышением содержания в крови α_2- и γ-глобулинов. Ридл (Ridl, 1956) говорит об общем увеличении глобулиновых фракций.

С. Я. Каплинский (1945) и И. А. Ойвин, М. Я. Басок, В. И. Ойвин (1951) связывают изменения белковой формулы с поражением внутренних органов, в частности печени, при суставных заболеваниях. Перльман и Кауфман рассматривают повышение глобулиновых фракций у больных с поражением суставов как результат циркуляции в крови патологического белка, электрофоретически сходного с гамма-глобулинами.

Э. Р. Баграмян (1959), исходя из литературных данных и своих исследований, сделал вывод о том, что уменьшение γ-глобулинов при действии АКТГ связано с подавлением этим гормоном активности мезенхималь-

ных тканей при воспалении. Это означает, что при воспалительном процессе в меру повышения образования мезенхимальных элементов активизируется и выработка ими γ-глобулинов.

Изменения глобулиновых фракций многие авторы считают неспецифичными для суставных заболеваний (Кроп, Хеффер и Скакман — Kroop. Heffer, Scacmann, 1954). Полагают, что повышение глобулиновой кривой характеризует вообще воспалительное заболевание и, в частности, хронический воспалительный процесс в организме (Б. С. Касавина и В. З. Горкин, 1955).

В данной работе представлены исследования белкового состава крови 20 здоровых людей, 187 больных ревматоидным артритом, 50 больных бронхиальной астмой и 10 больных склеродермией, фибромиозитом и капилляротоксикозом.

Белковый состав сыворотки здоровых людей (табл. 7), согласно нашим исследованиям, представляют следующие величины.

Таблица 7

Белковый состав сыворотки здоровых людей

	Средние арифметические	Предельные значения	
		минимальные	максимальные
Общий белок (в г%)	7,0	6,8	7,05
Альбумины (в %)	64,2	58,0	71,2
Глобулины (в %): α_1	3,7	2,8	4,7
Глобулины (в %): α_2	5,7	4,3	7,0
Глобулины (в %): β	10,6	6,9	13,9
Глобулины (в %): γ	15,6	12,3	18,8

В табл. 8 приведены данные по содержанию белковых фракций у больных ревматоидным артритом до и после лечения.

Сопоставляя данные таблицы с нормальным содержанием параметров белковых фракций, можно установить, что в процессе лечения наблюдается определенное изменение среднего арифметического значения каждого параметра в сторону приближения его к норме.

Так, например, если до лечения у больных средние значения альбуминов составляли 53,9%, то к концу

первого курса лечения пчелиным ядом они повысились до 59,9%. Одновременно показатели глобулинов также приблизились к контрольным величинам. Средние количества α_2-фракций снизились с 8,7 до 7,4%, а γ-фракции понизились с 22,2 до 20,1%.

Однако следует отметить, что величина разброса (или степень колебленности) ряда наблюдений изменяется очень незначительно, что характеризуется, примерно, одинаковой σ до и после лечения.

Таблица 8

Влияние пчелиного яда на белковый состав крови у больных ревматоидным артритом

Наименование	До лечения				В процессе лечения			
	$M \pm m$	$\pm\sigma$	предельные значения: наибольшие	предельные значения: наименьшие	$M \pm m$	$\pm\sigma$	предельные значения: наибольшие	предельные значения: наименьшие
Общий белок (в г%)	7,3±0,08	1,04	10,5	5,1	7,7±0,07	1,03	10,7	5,3
Альбумины (в %)	53,9±0,59	8,14	73,9	31,9	59,9±0,62	8,48	86,4	37
Глобулины (в %) α_1	3,6±0,1	1,44	8,2	1,1	3,0±0,11	1,52	8	1
Глобулины (в %) α_2	8,7±0,24	3,25	16,1	3,1	7,4±0,23	3,1	16,3	1,3
Глобулины (в %) β	10,5±0,22	3,05	18,7	3,3	9,6±0,23	3,07	16,8	3,4
Глобулины (в %) γ	22,2±0,48	6,57	41,5	9,1	20,1±0,48	6,56	39,6	5,3

Примечание. $M \pm m$ — среднее арифметическое значение со средней погрешностью средней величины; σ — среднее квадратическое отклонение, являющееся характеристикой колебленности (рассеяния) ряда наблюдений.

Таблица 8 наглядно иллюстрируется рисунками 1, 2, 3, где изображены кривые распределения процентного содержания α_2- и γ-глобулинов и альбумина у больных до лечения (кривая *а*) и после лечения (кривая *б*).

Для построения этих кривых по горизонтальной оси откладывается процент содержания рассматриваемой величины (α_2-и γ-глобулины, альбумины), а по вертикальной оси — частоты (количество больных, соответствующих каждому значению данной величины). Заштрихованный участок обозначает ограничение колебания процентного содержания этих величин у здоровых.

Как видно из рис. 1 и 2, кривая распределения значения α_2 и γ-глобулинов до лечения (кривая *а*) значительно сдвинута по сравнению с нормальным содержанием этих величин. Вершина кривой, соответствующая наибольшему количеству больных и примерно равная среднему арифметическому значению, находится за пределами нормы.

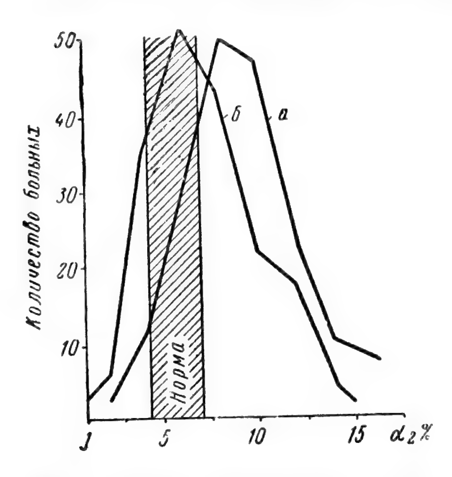


Рис. 1. Кривые распределения содержания α_2-глобулина у больных ревматоидным артритом.

а — до лечения; *б* — после лечения.

После лечения кривая распределения сдвигается влево в сторону нормы, причем вершина кривой, т. е. наибольшая частота случаев, находится в зоне нормы.

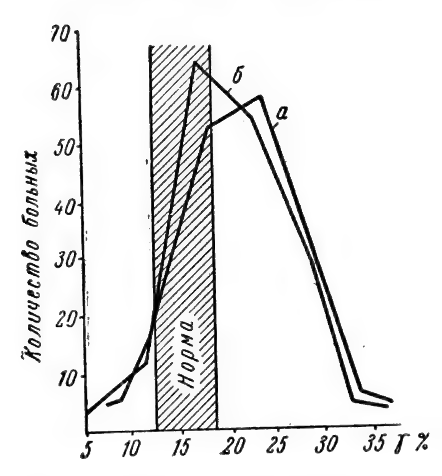


Рис. 2. Кривые распределения содержания γ-глобулина у больных ревматоидным артритом.

а — до лечения; *б*— после лечения.

Такая же картина наблюдается и при распределении содержания альбуминов (рис. 3). Здесь кривая распределения после лечения сдвинута вправо, т. е. в сторону увеличения содержания альбуминов, причем значительная часть площади кривой, по сравнению с кривой *а*, попадает в зону нормы.

Эти же данные подтверждаются следующим простым подсчетом: количество больных ревматоидным артритом с нор-

мальными величинами альбуминов до лечения составляло 32%, а после лечения — 63%; нормальные показатели α_2-фракций обнаружены до лечения у 20% больных, после лечения — у 36%; нормальные количества γ-глобулинов до лечения были у 22,5% больных, а после лечения — у 39,5%.

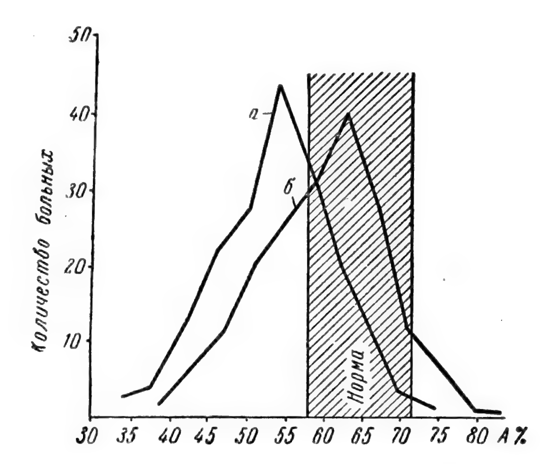


Рис. 3. Кривые распределения содержания альбумина у больных ревматоидным артритом.

а — до лечения; *б* — после лечения.

Показатели α_2- и β-глобулинов, как и величины общего белка, существенно не изменялись в лечебном процессе и колебались в пределах контрольных норм.

Для выяснения особенностей белкового состава крови у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита нами произведены раздельные исследования белковых фракций в двух группах, по 15 больных в каждой. В первой группе были больные с тяжелым прогрессирующим течением экссудативно-пролиферативной формы заболевания, с поражением костно-суставного аппарата (1-я группа). Вторая группа была представлена больными с экссудативным, сравнительно не тяжелым, течением ревматоидного артрита без каких-либо рентгенологических изменений суставов и костей (табл. 9).

Таблица 9

Влияние пчелиного яда на белковый состав крови больных ревматоидным артритом

		Больные с тяжелым течением болезни		Больные с не тяжелым течением болезни	
		до лечения	к концу курса лечения	до лечения	к концу курса лечения
		М	*М*	*М*	*М*
Общий белок (в *г*%) . . .		6,78	7,0	6,5	6,9
Альбумины (в %)		53,7	59,5	56,9	61,2
Глобулины (в %)	α_1 . .	3,86	3,3	3,8	3,3
	α_2 . .	8,2	8,0	6,8	7,0
	β . .	10,3	9,8	10,4	9,5
	γ . .	23,94	20,0	21,9	19,0
Ал./гл. коэффициент . . .		1,16	1,47	1,32	1,58

Из таблицы видно, что у больных с тяжелым течением ревматоида (1-я группа) изменения в белковой формуле были более выраженные по сравнению с соответствующими показателями у больных более легкими формами заболевания (2-я группа).

При сравнительном изучении влияния пчелиного яда со стероидными гормонами и АКТГ мы наблюдали более быстрое улучшение показателей белковой формулы при лечении гормонами лишь у небольшой части больных — и как бы временного характера. При попытке снизить или отменить гормоны — белковые показатели крови значительно ухудшились. Анализируя наши данные, мы смогли сделать следующие выводы.

Существует прямая зависимость между изменением белковой формулы и тяжестью ревматоидного артрита. Именно в тяжелых случаях и при прогрессировании болезни выявлены более значительные изменения в белковом составе крови. Благоприятные результаты лечения пчелиным ядом и другой терапии (салицилаты, стероидные гормоны) вызывали устойчивое улучшение показателей белковой формулы у больных. При неполном выздоровлении восстановление белковых фракций не было стойким.

Однако не всегда улучшение клинического течения заболевания сопровождалось урегулированием белко-

вого обмена. У некоторых больных несмотря на клиническое выздоровление белковые формулы оставались извращенными, и тут почти всегда прогноз выздоровления был сомнительным. Впоследствии у этих больных выявлялась новая волна обострения ревматоидной болезни. Таким образом, белковая формула (и, в частности, γ-глобулины) имела не столько диагностическое, сколько прогностическое значение.

Влияние пчелиного яда на белковый состав крови больных склеродермией, фибромиозитом и капилляротоксикозом (10 человек), как и у ревматоидных больных, сказалось в выравнивании показателей обмена. Улучшение состояния больных в процессе лечения их пчелиным ядом сопровождалось регулированием протеинограммы.

У больных ревматоидным артритом и бронхиальной астмой исследованы в динамике остаточный азот и мочевина крови. До лечения у них содержание азота и мочевины находилось в пределах нормы. Применение пчелиного яда не выявило заметных количественных колебаний этих величин. У единичных больных бронхиальной астмой, страдавших эмфиземой легких и выраженной легочно-сердечной недостаточностью, количество мочевины в крови было низким, что указывало на нарушение азотистой функции печени. Было выяснено, что если мочевина крови у таких больных до лечения была относительно низкой, то в процессе лечения пчелиным ядом отмечалось повышение мочевинообразовательной функции печени.

Мы исследовали белковый состав крови у больных бронхиальной астмой (табл. 10). Из таблицы видно, что средние значения альбуминов, а также α_1-, α_2- и β-фракций глобулинов до лечения не представляли отклонений от нормы. Величины γ-глобулинов у этих больных были снижены по сравнению с контрольными величинами у здоровых и равны 14,6%.

Известно, что у человека во фракции γ-глобулинов концентрируются антитела (Эндерс, Кан, Конен и Левенс — Enders, Cane, Conen, Levens, 1945; А. Д. Адо, 1956).

У многих больных бронхиальной астмой характерно постоянство низких показателей γ-фракций, что, очевидно, означает низкое содержание антител.

Таблица 10

Влияние пчелиного яда на белковый состав крови у больных бронхиальной астмой

Наименование	До лечения				В процессе лечения			
	$M \pm m$	$\pm\sigma$	предельные значения: наибольшие	предельные значения: наименьшие	$M \pm m$	$\pm\sigma$	предельные значения: наибольшие	предельные значения: наименьшие
Общий белок (в г%)	6,3±0,06	0,45	7,6	5,4	6,5±0,07	0,51	7,4	4,6
Альбумины (в %)	64,9±1,11	7,83	77,1	43,6	63,5±0,69	4,9	74,6	46,0
Глобулины (в %) α_1 . .	2,9±0,18	1,28	7,0	1,0	2,8±0,19	1,38	7,8	1,1
Глобулины (в %) α_2 . .	6±0,32	2,25	13,4	1,3	5,7±0,21	1,51	9,3	1,4
Глобулины (в %) β . .	10,8±0,41	2,87	18,8	3,8	11,5±0,48	3,41	23,0	6,0
Глобулины (в %) γ . .	14,6±0,78	5,5	30,9	5,3	16,5±0,57	4,06	31,6	7,9

Пчелиный яд в процессе лечения больных бронхиальной астмой существенно не изменял количество альбуминов и фракции α_1-, α_2- и β-глобулинов, но повышал величины γ-глобулинов с 14,6 до 16,5%. Повышение количества γ-глобулинов у данных больных связано, по-видимому, с повышением у них иммунных свойств организма.

Высокие показатели α_2- и γ-глобулинов у больных бронхиальной астмой наблюдались лишь при осложнении болезни воспалительным легочным (или другим интеркуррентным) процессом.

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Углеводный обмен у больных ревматоидным артритом исследован единичными авторами. Имеющиеся сведения по этому вопросу неотчетливы. Некоторые авторы не находят изменений в углеводном обмене этих больных (Г. Л. Коневский и Е. М. Дамантович, 1928). Другие авторы обнаружили такие изменения и описали их (Е. В. Марковникова, Р. С. Фейнберг, Т. И. Абрамсон, Н. К. Позднеева, 1948).

Г. Ф. Кричевский (1957) при исследовании функционального состояния печени у больных ревматоидным артритом приходит к выводу о наличии у них значительных нарушений углеводного обмена. В своих исследованиях он не обнаружил патологии в гликемических кривых, но выявил продолжительную галактозурию при пробе с усвоением галактозы.

Нами исследованы гликемические кривые у 350 больных ревматоидным артритом и у 140 больных бронхиальной астмой.

Исследование уровня сахара крови натощак не обнаружило особых отклонений от обычной гликемической нормы. У всех больных сахар крови колебался от 70 до 109 *мг*%. При нагрузке сахаром (прием внутрь 100 *г* натощак) у 25,2% больных ревматоидным артритом были получены нормальные показатели сахарных кривых, а у 74,8% выявились патологические гликемические кривые. Нарушения углеводной функции печени чаще наблюдались у больных с экссудативно-пролиферативным течением ревматоида. При этом у значительной части ревматоидных больных (у 154 из 350, т. е. 44%) сахарные кривые оказались затяжными с весьма высоким гипергликемическим и постгликемическим коэффициентом. Многие такие кривые напоминали диабетические и отличались от них лишь нормальным исходным уровнем сахара крови.

Патология углеводного обмена при ревматоидном артрите является проявлением глубоких нарушений обмена веществ. К признакам таких нарушений Е. М. Тареев (1959) относит диспротеинемию, амилоидную дистрофию, закономерные изменения полисахаридов межуточного вещества соединительной ткани. Поражения нервной и гипофизарно-надпочечниковой систем могут стимулировать эту патологию.

Исследования углеводного обмена у 140 больных бронхиальной астмой показали, что у подавляющего большинства — у 102 из 140 (73%) — изменений гликемических кривых не было. Затяжные сахарные кривые были отмечены лишь у больных бронхиальной астмой, осложненной воспалительным легочным процессом и хронической сердечной недостаточностью. Таких больных с затяжными сахарными кривыми было 38 (27%).

В процессе лечения больных ревматоидным артритом и бронхиальной астмой гликемические кривые становились нормальными (рис. 4, табл. 11).

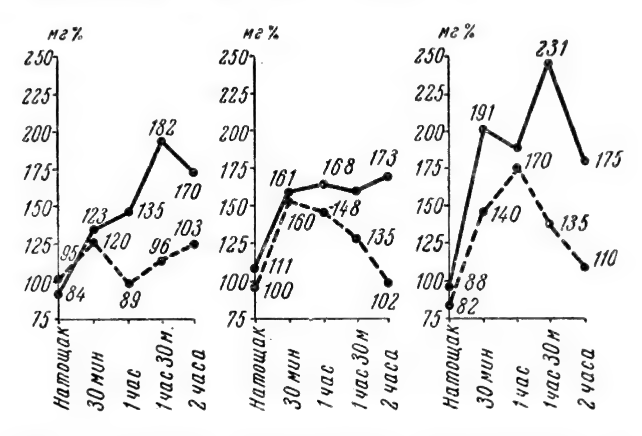


Рис. 4. Сахарные кривые больных ревматоидным артритом до и после лечения их пчелиным ядом.
Сплошная линия — до лечения, пунктирная линия — после лечения.

Таблица 11

Сахарные кривые

Заболевание	Количество обследованных больных	До лечения		Количество леченых больных	После лечения	
		нормальные сахарные кривые	затяжные сахарные кривые		нормальные сахарные кривые	затяжные сахарные кривые
Ревматоидный артрит .	350	88 (25,2%)	262 (74,8%)	350	188 (53,5%)	164 (46,4%)
Бронхиальная астма . .	140	102 (73%)	38 (27%)	140	132 (94,3%)	8 (5,7%)

Наши наблюдения показали, что нарушения углеводной функции печени являются одним из показателей тяжести заболевания. Функциональные углеводные пробы у больных ревматоидом и бронхиальной астмой являются весьма лабильными. При обострении заболевания гликемические кривые становятся извращенными

и часто напоминают диабетические кривые. При выздоровлении или клиническом улучшении сахарные кривые обычно становятся нормальными. Анализируя наши данные, мы пришли к выводу, что эти пробы могут служить критерием законченности курса терапии.

При сравнении влияния пчелиного яда с действием стероидных гормонов и АКТГ на гликемические кривые отмечен более стойкий лечебный эффект яда на углеводную функцию печени.

СОЛЕВОЙ ОБМЕН

Пчелиный яд оказывает действие на *электролиты:* он понижает уровень калия крови (Х. И. Ерусалимчик, 1939) за счет увеличения его выделения с мочой (Г. П. Зайцев и В. Т. Порядин, 1958).

Наши исследования подтвердили эти наблюдения. Из 100 больных, получавших пчелиный яд, у 39 наблюдалось понижение количества калия крови.

Известно, что ионы калия участвуют в нервных процессах и регуляции водно-солевого обмена. Понижение калия в крови и тканях может привести к нарушению электролитного равновесия. Выяснено, что гормоны коры надпочечников являются одним из важнейших факторов регуляции водно-солевого обмена. Под влиянием стероидных гормонов и АКТГ в тканях происходит задержка ионов натрия, которые задерживают в организме воду. Одновременно возрастает выделение калийных солей (А. А. Атабек, 1954; Л. И. Егорова, 1954).

Наши исследования показали, что действие пчелиного яда на состав калия крови подобно действию стероидных гормонов и АКТГ. Понижение запасов калия в организме может проявиться в адинамии, мышечной слабости и характерном изменении электрокардиограммы.

У части наших больных (11 человек) в процессе лечения пчелиным ядом были отмечены изменения на электрокардиограммах. При этом наблюдались изменения конечной части желудочкового комплекса, вызванные нарушением электролитного состава крови — гипокалиемией. Изменения на электрокардиограмме характеризовались снижением сегмента *ST* ниже изолинии, уплощением зубца *T* и удлинением электрической систолы.

В случаях, если изменения, показанные на электрокардиограммах, были вызваны пчелиным ядом, назначение калийных препаратов (kalii bromati, 0,5×3 или kalii chlorati 1,0×3 на протяжении 1—3 недель) регулировало электролитный баланс крови и приводило к нормальным показателям электрокардиограммы.

Электрокардиографические изменения у больных при лечении пчелиным ядом сходны с изменениями, возникающими при применении стероидной терапии и АКТГ. В основе их лежит один генез — нарушение электролитного состава крови.

В литературе имеются указания о влиянии пчелиного яда на повышение выделения с мочой *фосфора* и *кальция*. Такие наблюдения у животных отметили Зеель, Карльс и Лоденкэмпер (Seel, Carls, Lodenkämpfer, 1936), у людей они описаны Зайцевым и Порядиным (1958). Мы не обнаружили снижения кальция крови у больных ревматоидным артритом и бронхиальной астмой.

ХОЛЕСТЕРИН КРОВИ

При изучении влияния пчелиного яда на уровень холестерина крови не выявлено отчетливых изменений. Так, Дирр и Гребер (Dirr u. Graeber, 1936) обнаружили почти у всех больных с заболеваниями суставов подъем уровня холестерина при применении им терапии пчелиным ядом, в то время как у больных с невритами количество холестерина крови не изменялось.

Х. И. Ерусалимчик (1939) наблюдал понижение холестерина крови у больных с невритами при лечении их пчелиным ядом. Мы не смогли подтвердить такие изменения уровня холестерина крови у 100 обследованных нами больных ревматоидным артритом и невритами в процессе лечения их пчелиным ядом.

ВЛИЯНИЕ ПЧЕЛИНОГО ЯДА НА КРОВЬ

Токсическое влияние пчелиного яда на кровь у животных изучали Зеель, Карльс и Лоденкэмпер (1936), Н. М. Артемов, Л. Н. Тарасова, А. А. Филимонова (1960) и другие. В детальных исследованиях указанные авторы наблюдали развитие анемии, преходящий лейкоцитоз,

эозинопению, а также явления регенерации кровяных элементов костного мозга (Зеель, Карльс, Лоденкэмпер).

Изменения крови при ревматоидном артрите хорошо известны. Они обычно сводятся к анемии, нейтрофильному лейкоцитозу и ускорению РОЭ (М. Г. Астапенко, 1956; В. В. Свиричевская, 1958). Нами отмечены изменения показателей крови до лечения у 321 из 457 обследованных нами больных ревматоидным артритом (70%); нормальный состав крови был у 137 больных (30%).

Наибольшие изменения в периферической крови имелись у больных с хроническим или острым прогрессирующим течением ревматоидного артрита. У многих таких больных наблюдалась анемия и лейкопения. Гипо- или нормохромная анемия с гемоглобином ниже 50 ед. оказалась у 83 из 458 больных. Эта анемия имела тенденцию к прогрессированию и трудно поддавалась лечению. Она чаще наблюдалась при ревматоидном артрите (18,1%), чем при ревматическом полиартрите (7,6%) и особенно чем при бронхиальной астме (0,14%).

Высокие показатели красных элементов крови до лечения выявлены у 27 из 458 больных ревматоидным артритом (5,9%). Указанные больные с тенденцией к эритроцитозу (за исключением двух) были в возрасте до 35 лет и не страдали болезнью Вакеза, язвенной болезнью, либо эмфиземой легких. Гемоглобин у этих больных составлял 90—108 ед., число эритроцитов колебалось в пределах 5—6 млн. в 1 *мм*³. Примерно в половине случаев эритроцитоз у больных сочетался с гиперлейкоцитозом. Изменения белой крови до лечения характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом или лейкопенией. Лейкоцитоз, как правило, отмечается у больных в острой фазе ревматоида или в период экссудативной вспышки болезни. Лейкоцитоз был обнаружен у 79 из 458 больных. Чаще всего число лейкоцитов было в пределах 9000—12 000. Лейкоцитарные показатели оказались близкими при ревматоидном артрите (17,8% больных) и при ревматизме в активной фазе (16,6%), но были выше лейкоцитоза у больных бронхиальной астмой (9,6%).

Лейкопения с числом лейкоцитов от 2900 до 5000 была выявлена до лечения у 55 из 458 больных ревматоидом (12%). Это, как правило, были больные с много-

летним течением эксудативно-пролиферативной формы ревматоидного артрита. Судя по анамнестическим данным, они на протяжении длительного времени (иногда нескольких лет) непрерывно или с большими перерывами получали анальгетические средства (пирамидон, анальгин, бутадион, реопирин и пр.), которые могли способствовать возникновению лейкопении. На значение лекарственных лейкопений обращают внимание Т. С. Истаманова и В. А. Алмазов (1961). Однако лейкопении отмечались и у нелеченых больных. Реже лейкопения встречалась у больных с затянувшимся течением ревматического полиартрита, в активной фазе ревматизма (8,7%) и бронхиальной астмой (0,21%).

Изменения формулы крови наблюдались чаще одновременно с лейкоцитозом. Нейтрофилы в пределах 70—80% иногда с палочкоядерным сдвигом влево до 9—15% обнаружены у 73 больных. Несколько реже отмечен лимфоцитоз, либо моноцитоз. Эозинофилия у нелеченых больных отмечена в наших исследованиях всего у трех больных.

Ускорение РОЭ обнаружено у 276 больных ревматоидным артритом (60,3%). Менее резко это ускорение выражено у больных ревматизмом (44,3%) и больных бронхиальной астмой (17,2%).

Каковы причины изменения крови у больных ревматоидным артритом?

Можно предположить, что изменения красных элементов крови (анемия или эритроцитоз), как и белых элементов (лейкоцитоз и лейкопения), наступают вследствие одной и той же причины. Вероятнее всего такие изменения в крови отображают нервноэндокринные поражения, связанные с экзо- и эндогенной интоксикацией. Анализ гемограмм показывает, что нейтрофильный лейкоцитоз, как и ускорение РОЭ, характеризует лишь особенности клинического течения ревматоида, но не является признаком патологического поражения системы крови.

Что касается лейкопении, то в ранних стадиях ревматоидного артрита низкие количества лейкоцитов наблюдаются редко. Мы выявили лишь один случай тяжелой лейкопении и трактовали его как синдром Фелти с исходом в агранулоцитоз. Чаще лейкопении развиваются на поздних стадиях хронической ревматоидной болезни и,

по-видимому, являются результатом длительной интоксикации.

Наши исследования больных ревматоидом, бронхиальной астмой, ревматизмом, склеродермией и другими болезнями показали, что пчелиный яд в лечебных дозах при недлительном его использовании изменений крови не вызывает. Длительное же применение апизартрона или ужалений пчелами вызывает изменения крови, которые подобны изменениям, вызываемым АКТГ. При этом намечаются отчетливый нейтрофильный лейкоцитоз и моноцитоз. Эозинопения, наблюдаемая в первые дни лечения пчелиным ядом, в дальнейшем сменяется эозинофилией. Пчелиный яд, в отличие от стероидных гормонов и АКТГ, иногда вызывает небольшую преходящую анемию. После окончания курса лечения все эти изменения крови проходят и показатели крови становятся нормальными.

Изменения крови под влиянием больших доз пчелиного яда (небольшая анемия, преходящий нейтрофильный лейкоцитоз, эозинопения, сменяющаяся эозинофилией, возрастание РОЭ) наблюдаются у больных с большим постоянством. Их можно считать характерными при воздействии пчелиного яда.

Влияние пчелиного яда на свертываемость крови. Применение пчелиного яда вызвало у некоторых больных усиление кровоточивости. При экстракции зуба в период лечения пчелиными ужалениями кровоточивость у больных не приостанавливалась на протяжении 2—3 дней (Э. Алескер, 1959).

За пятилетний период мы наблюдали 4 случая кровоточивости, вызванные применением пчелиного яда. Из четырех больных двое сильно кровоточили на протяжении 2—3 дней после экстракции зуба. Третий случай выраженной гематурии на протяжении 6 месяцев был у больной с экссудативной формой ревматоидного артрита и гипохромной анемией. Четвертый больной страдал гипертонической болезнью в нефрогенной стадии и коронаросклерозом. Он систематически на протяжении нескольких лет пользовался антикоагулянтами. После применения апизартрона по поводу пояснично-крестцового радикулита у больного наблюдались обильные и повторные носовые кровотечения. У указанных больных до лечения не было признаков геморрагического диатеза.

Число тромбоцитов у них колебалось от 240 000 до 275 000, длительность кровотечения (проба Дуке) равнялась 2—3 *мин,* свертываемость крови не была изменена. У всех четырех больных в период кровоточивости отмечался низкий протромбиновый индекс (в пределах 36—40%). С этим обстоятельством были связаны наши дальнейшие наблюдения по изучению свертываемости крови у больных, леченных пчелиным ядом.

На свойства пчелиного яда понижать свертываемость крови у кроликов обратили внимание Артюс и Лисси.

В последующем эти наблюдения подтвердились во многих экспериментальных работах и особенно были изучены Артемовым и его сотрудниками, о чем указывалось выше.

У всех наших больных в период лечения ужалениями пчел или апизартроном была прослежена динамика уровня протромбина крови. Показатели протромбина крови у 300 больных ревматоидом были в пределах нормы (75—98%). У 100 больных, леченных преднизолоном и салицилатами, мы не наблюдали резких колебаний протромбинового индекса. У 100 других больных, леченных пчелиными ужалениями, мы обнаружили умеренное понижение протромбинового индекса (на 5—15%) у 37; более значительное снижение индекса (от 16 до 40%) — у 29; у 34 изменений протромбинового индекса не было. Из 100 больных, получавших внутрикожные инъекции апизартрона, снижения протромбина крови были менее выраженными (на 3—15%) у 18 больных. Влияние пчелиного яда на протромбиновый индекс было, таким образом, сильнее при применении пчелиных ужалений, что безусловно связано с введением больших доз яда.

Из сказанного следует, что одним из свойств пчелиного яда является его антикоагулирующее действие. Это свойство яда следует учесть в лечебной практике При лечении пчелиным ядом больных атеросклерозом можно ожидать антикоагулирующий эффект. Не следует в связи с этим сочетать пчелиный яд с другими антикоагулирующими препаратами и совсем нельзя применять его при геморрагических диатезах. С осторожностью необходимо использовать пчелиный яд при лечении больных с анемиями и гематурией.

Глава VI

О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Применение пчелиного яда выявило сходство его лечебного действия с действием стероидных гормонов и АКТГ. Наиболее выраженными было противоболевое, противовоспалительное, а также десенсибилизирующее действие яда.

Изучение влияния пчелиного яда на некоторые обменные процессы и кровь также выявило сходство действия яда на эти процессы с действием стероидных гормонов и АКТГ.

Известно, что АКТГ и кортизон влияют на белковый обмен: они усиливают синтез белка и его распад в печени, усиливают выделение остаточного азота с мочой (М. Б. Лебедева, 1959; Т. К. Валуева, 1959; С. Г. Гасанов, 1959). Как и стероидные гормоны, пчелиный яд в терапевтических дозах оказывает регулирующее влияние на белковый состав крови, повышает количество белка и альбумина и снижает высокие показатели глобулинов у больных ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, ревматизмом, капилляротоксикозом и др. (Э. М. Алескер, 1961).

Из литературных данных известно, что АКТГ может вызывать гипергликемию и глюкозурию (Лонг, Катцин и Фрайя — Long, Katzin a. Fry, 1940). По заключению ряда авторов, нарушения углеводного обмена, вызванные стероидными гормонами, связаны с влиянием этих гормонов на обмен белков и аминокислот и торможением способности печени синтезировать углеводы из жира (Г. Н. Протасова, 1952; С. М. Лейтес, 1955). С. М. Лейтес отметил регулирующее влияние гормонов на углеводный обмен, в зависимости от его исходного состояния.

Наши исследования позволили сделать вывод, что пчелиный яд в терапевтических дозах регулирует нарушенный углеводный обмен. Однако в единичных случаях при аллергических реакциях яд вызывает затяжную сахарную кривую преходящего характера (или усиление имеющейся затяжной сахарной кривой). Это обстоятельство говорит о возможности уменьшения толерантности

к углеводам. Гипергликемии и глюкозурии у больных после применения пчелиного яда мы не наблюдали.

Стероидные гормоны и АКТГ при длительном применении вызывают гипокалиемию. При этом выявляются задержка в тканях ионов натрия и усиление экскреции калия с мочой. В результате нарушений электролитного баланса обнаруживаются изменения на электрокардиограммах.

У больных, леченных пчелиным ядом или пчелиными ужалениями, выявлены такого же типа изменения в электролитном составе крови и на электрокардиограммах, как и у больных, получавших гормоны.

Наблюдается сходство в действии пчелиного яда и стероидных гормонов на кровь. При гормональной терапии, как и при лечении пчелиным ядом, у больных отмечается нейтрофильный лейкоцитоз и понижение в крови количества эозинофилов. Однако в отличие от гормонов пчелиный яд, помимо воздействия на лейкоциты и лейкоцитарную формулу, может вызвать одновременно гемолиз эритроцитов и понижение протромбинового индекса крови.

Для обоснования сложившихся у нас представлений о влиянии пчелиного яда через систему гипофиз — кора надпочечников нами был произведен ряд исследований.

1. Сопоставлены пробы с эозинопенией при введении АКТГ и при введении пчелиного яда.

2. Изучено суточное выделение 17-кетостероидов с мочой у больных, леченных пчелиным ядом.

3. Исследованы количественные изменения аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс и 17-оксикортикостероидов в крови морских свинок при введении пчелиного яда.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ПРОБЫ

О функции коры надпочечников и об уровне 17-оксикортикостероидов в крови можно судить по косвенным признакам, например по содержанию эозинофилов в крови.

Известно, что под влиянием гормонов коры надпочечника и АКТГ происходит понижение абсолютного количества эозинофилов и лимфоцитов в периферической

крови и одновременное повышение числа нейтрофильных лейкоцитов. Наиболее чувствительными к гормонам являются эозинофильные клетки. Эти свойства были использованы Торном в его пробе с эозинофилами.

В ответной реакции на введение АКТГ через 4 часа в крови выявляется эозинопения до 50% и ниже по сравнению с исходным уровнем.

Пробы Торна были нами проведены у 150 больных ревматоидным артритом (табл. 12) до и после введения пчелиного яда (Э. Алескер, 1960).

Таблица 12

Эозинофильные пробы

Эозинофильные пробы	Число обследованных больных	Снижение эозинофилов менее 50%	Снижение эозинофилов на 50%	Снижение эозинофилов более 50%	Отсутствие снижения эозинофилов
С АКТГ	150	53 (35,2%)	13 (8,7%)	57 (38,1%)	27 (18%)
С пчелиным ядом . .	150	45 (30%)	16 (10,7%)	44 (29,3%)	45 (30%)

Из приведенной таблицы видно, что пробы с АКТГ были положительными у 82% больных, эозинопения отсутствовала у 18% больных. При применении пчелиного яда модифицированные пробы Торна были положительными у 70% больных и отрицательные у 30%. Наблюдения показали, что эозинопения у больных после АКТГ была более глубокой и постоянной. Однако действие пчелиного яда в известной мере оказалось сходным с влиянием на надпочечники АКТГ.

17-КЕТОСТЕРОИДЫ В МОЧЕ

Большая часть гормонов коры надпочечника выделяется в форме нейтральных 17-кетостероидов (Абдергальден — Abdergalden, 1953). Известно, что выделение их зависит от пола и возраста. Изучение содержания 17-кетостероидов в моче здоровых людей показало, что наибольшее выделение этих гормонов наблюдается в возрасте от 20 до 40 лет. У женщин это составляет при-

мерно 10—11 *мг* в суточном количестве мочи, с колебаниями от 7 до 17,5 *мг*; у мужчин суточное выделение 17-кетостероидов равно 16—17,5 *мг* с колебаниями от 10,5 до 22 *мг* (А. А. Захарычева, 1957; К. Кырге, Х. Хансон, 1959).

Известно, что возрастание 17-оксикортикостероидов в крови оказывает влияние на повышение выделения 17-кетостероидов с мочой и что причиной такого повышения могут быть различные раздражения: физические и эмоциональные напряжения, острые травмы, охлаждения, ожоги, операции.

Значительное повышение выделения 17-кетостероидов наблюдают при введении АКТГ (А. А. Захарычева, 1957; Ока, Паатела, Эстерунд, Ваш-Хекерт — Oka, Paatela, Osterlund a. Wasz-Häckert, 1957; Солем, Хальтерман, Скогранд — Solem, Holterman, Skogrand, 1958).

Мы исследовали суточное выделение 17-кетостероидов в период лечения пчелиным ядом в динамике у 120 женщин и 27 мужчин, больных ревматоидным артритом, в возрасте от 20 до 45 лет.

Нормальные количества 17-кетостероидов в моче до лечения были у 55% женщин, а после лечения пчелиным ядом — у 80%. Среди мужчин нормальные показатели были у 63%, а после лечения — у 78% больных (табл. 13).

Таблица 13

Влияние пчелиного яда на выделение 17-кетостероидов у больных ревматоидным артритом (в мг)

Женщины			Мужчины		
количество больных	до лечения	к концу курса лечения	количество больных	до лечения	к концу лечения
120	$M \pm m$ 9,8±0,71	$M \pm m$ 13,4±0,85	27	$M \pm m$ 14,3±1,93	$M \pm m$ 20,9±2,01

Итак, среднее количество суточного выделения 17-кетостероидов у женщин, больных ревматоидным артритом, до лечения пчелиным ядом равно 9,8 *мг*, а после лечения — 13,4 *мг*; у мужчин — до лечения 14,3 *мг*, а к концу лечения — 20,9 *мг*.

На примере больной ревматоидным артритом (больная К., табл. 14) наглядно видно, что длительное применение пчелиного яда повышает количество выделяемых с мочой 17-кетостероидов. Однако это повышение, как и количественное содержание 17-кетостероидов в моче, не отражает состояния больной, которое к концу лечения пчелиным ядом оставалось еще тяжелым.

Таблица 14

Влияние пчелиного яда на выделение 17-кетостероидов в суточном количестве мочи больной ревматоидным артритом (в мг)

5/IX 1959	14/IX		19/IX	21/IX	26/IX	7/X	12/X	24/X	26/X	27/X 1959
4,0	4,0	Лечение апизартроном начато с 15/IX	8,3	4,3	21,7	17,0	11,1	10,2	33,6	41,1

Такой же вывод нами сделан при наблюдении других больных.

Пчелиный яд безусловно вызывал повышение суточного выделения 17-кетостероидов при разовом и особенно при длительном его применении.

Повышение содержания в моче 17-кетостероидов отображает стимуляцию пчелиным ядом системы гипофиз — кора надпочечника. У многих больных, у которых повышались показатели 17-кетостероидов в моче, отмечалось одновременно клиническое улучшение. Однако это не было закономерным. Повышение выделения количества 17-кетостероидов происходило иногда и при неудовлетворительных общих лечебных показателях. Из этого следует, что не всегда величина выделения 17-кетостероидов характеризует успех лечения ревматоидного процесса.

17-ОКСИКОРТИКОСТЕРОИДЫ КРОВИ И СОДЕРЖАНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В НАДПОЧЕЧНИКАХ ЖИВОТНЫХ

Известно, что к стимуляторам гипофиз-надпочечниковой системы относят адреналин, гистамин, а также антиревматические вещества (салицилаты и дериваты пиразолона).

Нейман и Штраке высказали предположение о том, что механизм действия пчелиного яда аналогичен действию салицилатов. Вейдман и Моллер (1953) в экспериментальных исследованиях на крысах подтвердили предположение об активации пчелиным ядом надпочечников и считали, что действие яда осуществляется через гипофиз. Они не исключали возможных влияний пчелиного яда на гипофиз через адреналин или гистамин. Вопрос этот они считали нерешенным.

Нам кажется, что вопрос о механизме действия пчелиного яда должен быть решен иным путем. Не столь важен сам по себе путь реализации гистаминового эффекта в действии пчелиного яда, сколь раскрытие скрытой цепной реакции действий его ингредиентов в живом организме. Об этом в литературе сообщений нет.

Н. А. Артемов, Л. Н. Тарасова и А. А. Филимонова (1960) изучали влияние пчелиных ужалений на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс и влияние ужалений на эозинофилы и инволюцию зобной железы у однодневных цыплят. Как и предыдущие авторы, они пришли к выводу о том, что пчелиный яд стимулирует систему гипофиз—надпочечники.

Мы совместно с А. Н. Поскаленко в экспериментах на животных выясняли влияние пчелиного яда на деятельность коры надпочечников. Судили о функции коры надпочечников по содержанию аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс (здоровых и гипофизэктомированных) и по определению 17-оксикортикостероидов в крови морских свинок и собаки. Всего было проведено 34 опыта на 216 крысах, 7 свинках и одной собаке.

Для работы были использованы белые крысы-самцы, содержавшиеся в одинаковых условиях в течение 7—10 дней. В каждый опыт брались от 2 до 10 крыс, примерно одинакового веса. Крысам вводился препарат пчелиного яда — апизартрон в физиологическом растворе в дозе 0,15—3 *мг/кг* веса. Апизартрон вводился внутрикожно, внутримышечно или внутрибрюшинно. Контрольным крысам вводился физиологический раствор в том же количестве. Через 30—180 *мин* после введения пчелиного яда крыс убивали путем декапитации, надпочечники извлекались, декапсулировались и взвешивались. Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках определя-

лось общепринятым методом с помощью титрования краской Тильманса.

Исследования на крысах показали, что пчелиный яд в дозах 1,5—3,0 *мг/кг*, введенный парентерально, во всех случаях понижает содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках (табл. 15). Из таблицы видно, что у

Таблица 15

Влияние апизартрона на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс

№ опыта	Дата	Путь введения	Доза (*мг/кг*)	Продолжительность опыта (в *мин*)	Количество крыс	Содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*)		Снижение содержания аскорбиновой кислоты (в %)
						контроль	после введения пчелиного яда	
1	9/I 1960	вн/к	1,65	50	2	468	406	13
2	9/I 1960	»	1,65	30	2	468	317	32
3	9/II 1960	»	1,65	40	4	335	229	31,7
4	20/II 1960	»	1,65	30	10	457	315	31
5	20/II 1960	»	1,65	40	10	457	247	46
6	9/VI 1960	»	1,65	60	4	335	290	13,4
7	9/VI 1960	вн/м	1,65	40	4	335	230	31,3
8	20/VI 1960	вн/к	1,65	60	10	457	289	37
9	20/VI 1960	вн/м	1,65	60	10	457	378	17,5
10	26/I 1961	вн/к	3,0	60	7	363	268	26
11	26/I 1961	»	1,5	120	7	363	267	26
12	26/I 1961	»	1,5	60	7	363	318	12
Средние данные по всем опытам $M \pm m$						404±16,3		296±17,9

77 крыс средние значения аскорбиновой кислоты понизились после введения пчелиного яда до 296 *мг%* при контрольном уровне содержания ее в надпочечниках 404 *мг%*. Применение меньших доз апизартрона, в количестве 0,15—0,5 *мг/кг*, не дало такого заметного понижения содержания аскорбиновой кислоты (табл. 16).

Понижение содержания аскорбиновой кислоты при применении пчелиного яда давало основание предполагать, что количество оксикортикостероидов в надпочечниках крыс повышается. Для выяснения этого вопроса было произведено прямое определение 17-оксикортикостероидов в крови у собаки и морских свинок после введения им пчелиного яда (17-оксикортикостероиды в крови определялись по методу Юдаева и Панкова). Со-

Таблица 16

Влияние малых доз апизартрона на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс

№ опыта	Дата	Путь введения	Доза (*мг/кг*)	Продолжительность опыта (в *мин*)	Количество крыс	Содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*)		Снижение содержания аскорбиновой кислоты (в %)
						контроль	после введения пчелиного яда	
1	21/I 1960	вн/к	0,15	40	4	419	402	4
2	13/II 1960	„	0,5	120	4	343	327	5
3	13/II 1960	вн/м	0,5	40	4	343	325	5
4	13/II 1960	вн/к	0,5	40	4	343	277	19

баке весом в 22 *кг* вводился в вену апизартрон в дозе 0,05 *мг/кг* веса. 17-оксикортикостероиды определялись до и спустя час после инъекции апизартрона. В этом опыте у собаки уровень оксикортикостероидов возрос от 2,45 до 7,0 γ/100 *мл* плазмы, т. е. в три раза.

Исследовалось также влияние пчелиного яда на уровень 17-оксикортикостероидов в крови у морских свинок. Яд при этом вводился в дозе 0,5—1,0 *мг/кг* внутрикожно или внутрибрюшинно. Кровь набиралась из полости сердца.

Исследования показали значительное возрастание 17-оксикортикостероидов в плазме морских свинок после введения апизартрона. Большие дозы вызывали более сильный эффект (табл. 17). У 7 морских свинок (пять опытов) среднее количество оксикортикостероидов в крови возросло до 58,4 γ/100 *мл* плазмы при средних контрольных данных 33,2 γ/100 *мл* плазмы.

Таким образом, исследования действия пчелиного яда на собаке и морских свинках подтвердили наше предположение о его влиянии на активность коры надпочечников.

Существует представление о гистаминоподобном действии пчелиного яда (Фельдберг и Келуэй — Feldberg u. Kellaway, 1937). Такое предположение связано с тем, что гистамин является составной частью яда, а общетоксические реакции пчелиного яда напоминают гистаминные реакции. Вместе с тем известно, что гистамин

Таблица 17

Влияние апизартрона на содержание 17-оксикортикостероидов в крови у морских свинок

№ опыта	Дата	Путь введения апизартрона	Доза (*мг/кг*)	Вес морских свинок	Количество морских свинок	Содержание 17-оксикортикостероидов в γ/100 *мл* плазмы		% повышения 17-оксикортикостероидов по отношению к норме
						контроль	после введения апизартрона	
1	24/I 1961	в/бр	0,5	650	3	35,8	54	51
2	13/II 1961	„	0,5	660	1	31,1	51,2	65
3	13/II 1961	„	0,5	420	1	30,3	56,1	85
4	13/II 1961	вн/к	1	655	1	36,8	78,2	112
5	13/II 1961	„	0,5	420	1	32	52,4	64
Средние данные по всем опытам $M \pm m$						33,2±1,31	58,4±5,02	

является одним из стимуляторов адренокортикотропной функции гипофиза. В связи с указанным нами сделана попытка выяснить значение гистаминного эффекта в действии пчелиного яда.

Мы исследовали содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс после введения гистамина и сопоставили это действие гистамина с действием пчелиного яда.

Гистамин вводился крысам внутрикожно в дозе 0,045 *мг/кг*, т. е. в дозе, превышающей в три раза его содержание в пчелином яде. Опыт показал, что эта доза активирует надпочечник значительно меньше, чем пчелиный яд. Мы увеличили дозу гистамина до 3,3 *мг/кг* веса, что превышало содержание его в пчелином яде в 22 раза. При этой дозе был достигнут примерно такой же эффект понижения аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс, как после введения пчелиного яда в количестве 1,5—3 *мг/кг*.

В этих опытах было показано, что пчелиный яд обладает более выраженным действием на функцию коры надпочечников по сравнению с гистамином (табл. 18).

Как и другие авторы, мы ставили вопрос: каковы пути действия пчелиного яда, оказывает ли он непосредственное влияние на гормональную функцию коры над-

Таблица 18

Влияние гистамина на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс

№ опыта	Дата	Путь введения	Доза (*мг/кг*)	Продолжительность опыта (в *мин*)	Количество крыс	Содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*)	
						контроль	после введения гистамина
1	21/I 1960	вн/к	0,045	60	4	363	335
2	26/I 1960	»	3,3	40	12	419	299
3	20/II 1960	»	1,65	40	10	457	После введения пчелиного яда 247

почечников или действие его опосредовано через гипофиз?

Для выяснения механизма действия пчелиного яда на кортикальную активность надпочечников мы провели опыты на гипофизэктомированных крысах и на молодых крысятах. Опыты показали, что после гипофизэктомии апизартрон не оказывал закономерного влияния на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс (табл. 19).

Таблица 19

Влияние апизартрона на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках гипофизэктомированных крыс

№ опыта	Дата	Путь введения	Доза (*мг/кг*)	Продолжительность опыта (в *мин*)	Количество крыс	Содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*)		Разность (в *мг%*) аскорбиновой кислоты
						контроль	после введения пчелиного яда	
1	9/II 1960	вн/к	1,65	40	1	475	441	—34
2	13/II 1960	»	0,50	40	1	475	413	—62
3	13/II 1960	вн/м	0,50	40	1	475	409	—66
4	10/VI 1960	вн/к	1,65	60	1	564	572	+ 8
5	26/I 1961	»	1,5	60	1	345	262	—83
6	26/I 1961	»	1,5	60	1	293	311	+18
7	26/I 1961	»	3	60	1	415	415	0
Средние данные по всем опытам $M \pm m$						433±34,3	402±33	

Существуют данные, доказывающие отсутствие у молодых крыс гипофизарно-надпочечниковой реакции на ряд стимуляторов. Эндрёци с сотрудниками (Engröczi, 1954, 1955, 1956, 1957) показали, что у молодых крыс отсутствует обычная для взрослых крыс реакция гипофиза на раздражение ожогом, введение гистамина, адреналина и других веществ. При раздражении секреция АКТГ не увеличивается и количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках не уменьшается. В то же время у них сохраняется гипофизарно-надпочечниковая реакция при экзогенном введении АКТГ. Эндрёци предполагает, что характерная гипофизарно-надпочечниковая реакция на раздражение напряжением отсутствует у крысят до трехнедельного возраста, вследствие недостаточного развития нервных связей гипоталамус—гипофиз.

В настоящее время у многих исследователей нет сомнений в том, что биологическое действие адренокортикотропного гормона гипофиза в организме находится под контролем высших отделов центральной нервной системы (А. В. Тонких, 1955; Н. В. Михайлова, 1955).

Мы использовали указанный Эндрёци биологический тест с молодыми крысятами для проверки наших предположений о действии пчелиного яда через гипофиз и значение при этом высшей нервной регуляции. Были поставлены опыты на 100 молодых крысятах до двухнедельного возраста (табл. 20). В этих опытах, в отличие от таких же опытов на взрослых крысах, понижения уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках после

Таблица 20

Влияние апизартроча на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках молодых крыс

№ опыта	Дата	Путь введения	Доза (*мг/кг*)	Продолжительность опыта (в *мин*)	Контроль		После апизартрона	
					содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*)	количество крыс	содержание аскорбиновой кислоты (в *мг%*)	количество крыс
1	10/VI 1961	вн/к	1,65	40	373	4	373	44
2	12/VI 1961	»	1,65	60	373	4	400	48

введения больших доз апизартрона мы не обнаружили. Результаты исследования молодых крысят могут быть доказательством того, что при недоразвитии эндокринно-нервных механизмов апизартрон не действует на надпочечники и что путь действия пчелиного яда идет через гипофиз.

Таким образом, при изучении действия пчелиного яда и его влияний на обмен и на кровь и при изучении косвенных и прямых воздействий на гипофиз и кору надпочечников удалось показать сложность и разнообразие путей его лечебного эффекта.

Одно из биологических свойств пчелиного яда проявляется в стимулирующем влиянии на систему гипофиз—кора надпочечников. Пчелиному яду свойственно противовоспалительное, противоэксудативное и десенсибилизирующее действие, сходное с действием АКТГ и стероидных гормонов. Этот гормональный эффект реализуется благодаря действию пчелиного яда на нервно-гипофизарную систему.

Возможно, что этот эффект связан со сложными иммунологическими процессами, в частности с процессами аутоиммунизации, участвующими, как теперь полагают, в патогенезе коллагенозов. Однако в этом отношении нет пока достоверных данных, и здесь нужны специальные исследования.

Пчелиному яду, как и стероидным гормонам и АКТГ, свойственно регулирующее влияние на углеводный и белковый обмен и электролитный состав крови. При передозировках яд, как и гормоны, может вызвать гипергликемию, глюкозурию и гипокалиемию.

Имеются, однако, и различия в свойствах пчелиного яда и указанных гормонов. Пчелиный яд, например, стимулируя функцию гипофиз-надпочечниковых механизмов, тем самым увеличивает содержание 17-оксикортикостероидов в крови и выделение с мочой 17-кетостероидов. По клиническим наблюдениям длительное применение стероидных гормонов приводит к торможению функции коры надпочечников. При функциональной депрессии надпочечников пчелиный яд, наоборот, способствует снятию этой депрессии и повышению активации коры надпочечников.

Пчелиный яд, в отличие от стероидных гормонов, обладает понижающим протромбин-эффектом, противо-

бактериальными свойствами и местным анестезирующим действием.

Таким образом, опыт применения пчелиного яда показывает, что нельзя поставить знак равенства между действием стероидных гормонов и АКТГ, с одной стороны, и пчелиным ядом — с другой. Пчелиный яд — лишь стимулятор АКТГ. Усиливая его секрецию, он тем самым повторяет многие свойства АКТГ. Вместе с этим пчелиный яд — самобытный биологический препарат со свойственными ему особенностями воздействия на организм.

Глава VII

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕПАРАТЫ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ

Больные, подлежащие лечению пчелиным ядом, предварительно подвергаются подробному врачебному исследованию. Обязательны анализы мочи, крови, рентгеноскопия грудной клетки.

Лечение пчелиным ядом (или пчелиными ужалениями) проводят в виде курсов терапии, не чаще двух раз в году. Рекомендуются две схемы — удлиненный и короткий курс лечения. Удлиненный курс с применением 300—500 ужалений или инъекций стандартизированного яда (20—26 процедур) на протяжении 6—8 недель рекомендуется для больных с ревматоидным и ревматическим артритом, при спондилоартрозах, бронхиальной астме, подагре, капилляротоксикозе. Для больных с заболеваниями периферической нервной системы, сосудистыми хирургическими заболеваниями, хроническими инфильтратами и трофическими язвами рекомендуются более короткие курсы терапии — на протяжении 2—3 недель с применением 80—150 ужалений или 8—12 сеансов впрыскиваний яда.

Лечение пчелиными ужалениями или стандартизированным ядом начинают с определения чувствительности к нему. С этой целью производят две биологические пробы. В первый день проводят ужаления 1—2 пчелами на область поясницы (паравертебрально). Жало пчелы

извлекают спустя 10—15 *сек.* При применении апизартрона производят внутрикожные инъекции яда в два участка кожи на пояснице (раствор слабой концентрации — 2,5% — по 0,1 *мл*). На следующий день проверяют мочу на сахар, белок и кровь. Эту же биологическую пробу повторяют больному через день. После повторной пробы жало пчелы извлекают через 1 *мин.* При отсутствии аллергических реакций приступают к курсу лечения.

Процедуры ужалений или впрыскиваний яда лучше проводить через день, в целях профилактики аллергических реакций. В случаях хорошей переносимости возможны ежедневные использования яда. При введении больших доз яда лучше применять прерывистую форму лечения: через один—два дня.

На протяжении всего курса лечения обязателен принцип применения возрастающих доз яда или числа ужалений. Убывающие количества яда вызывают иногда нежелательные анафилактические реакции, напоминающие феномен Артюса. Такие реакции, видимо, связаны с возникновением повышенной чувствительности организма к пчелиному яду. Мы наблюдали такие реакции у единичных больных со склеродермией и ревматоидным артритом в случаях, когда после использования большого числа ужалений (10—20) применялись укусы меньшего количества пчел.

В первые сеансы терапии ставят последовательно 2, 4, 6 пчел, и жало каждый раз извлекается через 1 *мин.* Такое число ужалений сохраняют на протяжении всего лечения больных с трофическими язвами и вяло гранулирующими ранами. У больных с сосудистыми хирургическими заболеваниями и болезнями периферической нервной системы число ужалений последовательно увеличивают до 8—12 в одну процедуру. У больных ревматоидным и ревматическим артритом, спондилоартрозом, подагрой, склеродермией, капилляротоксикозом, бронхиальной астмой число ужалений варьирует от 10 до 20 в один сеанс, а время извлечения жала постепенно удлиняется от 1 до 10—20 *мин.*

Дозы пчелиного яда в существующей схеме лечения апизартроном (фирменная схема) при клинической проверке оказались недостаточными для большинства больных. Мы пошли по пути использования значительно

больших доз яда, а также более длительного его применения.

Препарат пчелиного яда. апизартрон, содержит сухой очищенный стандартизированный яд. Ампула *1* содержит 0,1 *мг* яда, в ампуле *2* количество яда равно 1,0 *мг*. Перед употреблением яд растворяют в 2 *мл* физиологического раствора (можно и в $1/2$—1%-ном растворе новокаина). Яд вводится внутрикожно. В первые сеансы при коротком курсе терапии производят инъекции по 0,1 *мл* последовательно в 2, 4, 6, 8 участки кожи слабым раствором (ампула *1*) через день. В дальнейшем в таком же порядке повторяют впрыскивания в кожу сильного раствора яда (ампула *2*). Курс лечения может быть удлинен увеличением числа инъекций в сеанс до 10—12 и повторением каждой процедуры по два-четыре раза.

При коротком курсе лечения применяют всего 8—12 процедур (сеансов) на протяжении двух—трех недель, при этом вводят 0,5—2 *мг* яда. При удлиненном курсе лечения проводят 20—26 процедур на протяжении шести—восьми недель лечения и используют 5—7 *мг* яда.

Местами ужалений пчелами или инъекций яда при артритах должны быть болевые точки пораженных суставов. Эти болевые точки соответствуют местам прикреплений к костям сухожилий, области бурситов и тендовагинитов. При спондилитах и спондилоартрозах пчелиный яд следует вводить в места проекций спинномозговых нервных корешков, при невритах — в кожу по ходу пораженных нервов и вдоль позвоночника. Больным бронхиальной астмой ужаления или инъекции яда производят вдоль позвоночника и в межлопаточное пространство. При тромбофлебитах ужаления или инъекции яда производят над тромбированными венами, а при эндартериите и атеросклерозе артерий конечности — по ходу сосудов больной конечности и в область спинномозговых нервных корешков пояснично-крестцовой области. В случаях вяло гранулирующих ран или язв местом введения яда (или ужалений) являются участки, примерно на 5 *см* кнаружи от края раны и по ходу чувствительного нерва пораженной области.

У больных с эксудативным течением ревматоидного артрита не следует сочетать апитерапию с физиотерапевтическими процедурами. При всех вариантах болез-

ни необходимо активно пользоваться массажем и лечебной гимнастикой.

Метод пчелоужалений связан с трудностью добывания живых пчел, особенно в зимнее время. Процедуры ужалений приводят к загрязненности процедурных кабинетов. Но главное неудобство заключается в невозможности использовать точные дозы яда. Существенно и то, что яд живых пчел, как и препараты яда, применяемые per se — без их предварительной очистки от балластных белков, вызывают у больных нежелательные аллергические реакции. Поэтому предпочтение следует отдать стандартизированным очищенным препаратам сухого яда. Они дают минимальные аллергические реакции и сохраняются неограниченно долгое время.

При отборе для лечения пчелиным ядом необходимо иметь в виду две группы больных. К одной группе следует отнести больных с хроническими и подострыми заболеваниями, терапию которых возможно проводить как в стационаре, так и в поликлинике. Ко второй группе относятся больные с экссудативными формами заболеваний, подлежащие лечению обязательно в стационаре.

В первую группу входят больные со следующими заболеваниями: ревматоидный артрит — пролиферативные или пролиферативно-экссудативные формы, а также фиброзно-склеротические варианты в стадии обострения или периоде ремиссии; спондилоартриты и спондилоартрозы, ревматические полиартриты с хроническим течением, заболевания периферической нервной системы, сосудистые хирургические заболевания, воспалительные хронические инфильтраты и язвы, бронхиальная астма, подагра и некоторые другие болезни. Терапию пчелиным ядом этой группы больных можно сочетать с другими методами лечения. При возникновении аллергических реакций или обострении течения заболевания необходимо делать перерывы в лечении на два—три дня, а в дальнейшем проводить апитерапию в комплексе с салицилатами, пиразолоновыми производными или иными десенсибилизирующими средствами (димедрол, хлористый кальций).

Лечение второй группы больных, к которой относятся больные ревматоидным артритом с экссудативными формами и ревматическим полиартритом с подострым течением, следует проводить только в стационаре. Тера-

пия этих больных должна проводиться пчелиным ядом в комплексе со стероидными гормонами.

Больным с экссудативным и наиболее тяжелым течением ревматоидного артрита следует с самого начала назначать стероидные гормоны в больших дозах (например, 30—50 *мг* преднизона в день) и по возможности на короткий срок — на 1—3 недели. При отсутствии тенденции к спаду остроты болезни необходимо продлить лечение гормонами на срок до 3—6 и более месяцев. Благоприятное течение болезни и ликвидация острой экссудативной волны позволяют одновременно со снижением доз гормонов включить терапию пчелиным ядом (5—7 *мг* на протяжении двух месяцев). В дальнейшем гормоны можно отменить еще до окончания курса лечения пчелиным ядом. Больным ревматоидным артритом с непрерывно протекающим экссудативным процессом следует продолжить гормонотерапию (небольшими дозами преднизона или преднизолона по 5—10—15 *мг* в день) до следующего курса лечения пчелиным ядом. Однако решение этого вопроса должно всегда быть индивидуальным по отношению к каждому отдельному больному.

Больным с менее тяжелым течением болезни следует назначать гормоны с первых дней лечения в комплексе с пчелиным ядом. При этом пользуются небольшими дозами гормонов — 5—15 *мг* преднизона (или преднизолона) в день.

Может быть и третий вариант комплексной терапии: включение гормонов только в периоды экссудативных вспышек или аллергических реакций.

Лечение больных с острыми формами ревматоида лучше начинать с сильных и быстро действующих десенсибилизирующих средств. Применение стероидных гормонов рассчитано на быструю десенсибилизацию, а также на подавление возможных аллергических реакций у больных в период лечения пчелиным ядом. Именно поэтому гормоны необходимо назначать в начале курса терапии.

Применение стероидных гормонов в комплексе с пчелиным ядом исключает необходимость использования АКТГ в связи со специфическим действием пчелиного яда, который потенцирует выделение (или действие) АКТГ. Подобным свойством пчелиного яда выгодно

пользоваться в необходимых случаях отмены стероидных гормонов и АКТГ у больных, получавших их до этого многие месяцы или годы.

Анализируя метод гормональной терапии, изучая наиболее выгодные у больных периоды для лечения гормонами, можно прийти к выводу, что лучше всего использовать гормональную терапию в период экссудативной вспышки, чтобы «погасить» ее, а затем, уже в дальнейшем, перевести больного на другой вид лечения: пчелиным ядом, салицилатами, бутадионом, резохином и другие.

В США, например, одним из методов лечения ревматоидного артрита является применение кортизона на поздних стадиях лечения, после предварительной терапии салицилатами, пиразолоновыми препаратами и другими средствами лечения. Этот принцип терапии объясняют тем, что «кортизон эффективен в тех случаях, когда больному нужно помочь вернуться к труду» (Дж. Х. Глин, 1960). Такой метод использования стероидов означает перевод больных на хронический, многолетний прием стероидных гормонов. Мы полагаем, что такой метод может быть оправдан лишь для больных с постоянным экссудативным течением ревматоидной болезни.

В клинике Мейо, где был впервые применен кортизон, редко начинают лечение со стероидной терапии ревматоидных больных; ею, как сказал Глин, кончают терапию и рекомендуют впредь на длительный прием.

Ревматический полиартрит носит летучий характер, не отличается упорством течения и обычно не требует мобилизации лечебных ресурсов для его ликвидации. Показаниями для лечения пчелиным ядом должны быть единичные, выборочные случаи с наклонностью к деформации суставов и тенденцией к хроническому течению. Пчелиный яд необходимо применять больным ревматическим полиартритом в комплексе с салицилатами, а при необходимости (экссудативные явления) со стероидными гормонами, используя при этом удлиненный курс лечения.

Методика применения пчелиного яда и комплексный курс терапии этих больных совпадает с методикой терапии экссудативных форм ревматоидного артрита (см. выше).

ПРЕПАРАТЫ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Сообщение о первом препарате пчелиного яда сделано Лангером в 1915 г. Однако изготовленный им препарат оказался несовершенным. В дальнейшем появились другие стандартизированные препараты яда фабричного изготовления. В 1927 г. в Германии был выпущен препарат апикозан, а вскоре и в других странах был изготовлен ряд новых препаратов: имметин, апикур, апивен, форапин, апизартрон и другие.

В СССР пчелиный яд впервые приготовлен академиком М. Б. Кролем в 1936 г. Препарат содержал яд наркотизированных пчел и был испытан в клинических условиях. В дальнейшем этот препарат не использовался. Другие отечественные препараты были выпущены в 1954 г.: Фишковым — препарат КФ и Кононенко — препарат мелиссин.

Отечественные препараты яда изготовляются в неизменном виде — без всякой химической обработки. В качестве растворителя применяют персиковое или абрикосовое масло.

Зарубежные препараты представляют собой водные растворы яда, очищенные от белковых примесей. Эти препараты содержат яд нескольких концентраций, их применяют внутрикожно в возрастающих дозах. Для каждого из этих препаратов имеется своя собственная схема лечения.

Наиболее распространен у нас препарат пчелиного яда — апизартрон (Apisartrhon, ГДР). Это водный раствор пчелиного яда в двух концентрациях. Другой препарат, форапин, имеет пять концентраций и пробную ампулу для определения чувствительности к яду. Форапин растворен в 0,2%-ном новокаине.

Пчелиный яд изготовляют также в виде мази. В СССР распространены мазевые препараты апизартрона, вирапина, форапина.

Форапиновая мазь содержит две концентрации яда. В состав мази входит салициловая кислота, которая размягчает верхние слои кожи. К мази добавлены частицы силиката, которые при втирании дают легкое повреждение кожи, так как через неповрежденную кожу пчелиный яд не всасывается. Повреждение кожи способствует резорбции яда.

Пчелиный яд используют также для лечения ионтофорезом. Для этой цели приготовлен специальный препарат форапина в сочетании с гистамином и витамином B_1 (Форстер, 1949).

Препарат КФ содержит две концентрации яда: КФ-1 и КФ-2. Единицей препарата принято считать количество яда одной пчелы. Средняя терапевтическая доза равна трем—шести единицам КФ-1. Препарат КФ-1 сильнее КФ-2 примерно в пять раз.

Лечение начинают с применения минимальной дозы КФ-2 — 0,5 *мл* раствора яда. В первые пять дней внутримышечные инъекции производят ежедневно, а в дальнейшем — через день-два. При большой реактивности больных к яду промежутки удлиняют до 5 дней. Максимальная разовая доза 3—4 *мл*. Курс лечения состоит из 15—20 (до 30) инъекций яда.

Препарат мелиссин соответствует, по-видимому, препарату КФ, но имеет модификации раствора: водного и масляного. В своих работах по клиническому использованию пчелиного яда автор препарата мелиссин — И. Ф. Кононенко — не сообщил о методике получения и методике применения этого препарата (1956, 1958).

Глава VIII

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПЧЕЛИНОГО ЯДА

Известно, что успех лечения во многом зависит от правильного отбора больных. Стандартные указания в отношении отбора больных, показаний и противопоказаний к лечению, как и применение программной методики лечения, в известной мере являются относительными. Нельзя заранее предсказать индивидуальной чувствительности больных к пчелиному яду, а также его аллергического действия. Это действие часто зависит от характера и тяжести заболевания, наличия осложнений, реактивности организма и других причин.

В процессе лечения могут возникнуть осложнения (кровоточивость, выраженная аллергическая реакция) или интеркуррентные острые инфекции, требующие отмены пчелиного яда. В других случаях могут быть пре-

одолены имевшиеся до лечения относительные противопоказания к применению пчелиного яда (легочно-сердечная недостаточность II степени при бронхиальной астме, симптомы нерезкой гематурии у ревматоидных больных, эксудативное течение ревматоидного артрита и др.).

По поводу показаний к лечению и отбора больных имеется инструкция по применению апитерапии (лечение пчелиным ядом) путем ужалений живыми пчелами, утвержденная Ученым медицинским советом Министерства здравоохранения СССР (1959).

Показания. Пчелиный яд по своим противовоспалительным, противоболевым, ганглиоблокирующим и десенсибилизирующим свойствам показан при следующих заболеваниях: ревматоидный артрит, ревматический полиартрит в определенных фазах, спондилоартроз, склеродермия, подагра, бронхиальная астма, капилляротоксикоз, заболевания периферической нервной системы (невриты, полиневриты, радикулит, невралгии), некоторые формы гипертонической болезни, сосудистые хирургические заболевания (тромбофлебит негнойный), хронические воспалительные инфильтраты (без нагноения), эндартериоз и атеросклероз сосудов. В связи с присущим пчелиному яду свойством рассасывания фибриноидных патологических разрастаний, следует с осторожностью применять его больным ревматоидным артритом и спондилоартрозом, у которых выражен остеопороз, а при распространенном остеопорозе совсем не применять яд.

Применение пчелиного яда в пожилом возрасте не противопоказано.

Противопоказания. Пчелиный яд — препарат сильного биологического действия на организм. Он противопоказан при следующих заболеваниях: при острых инфекционных заболеваниях, гнойных и нагноительных процессах, туберкулезе, гепатите, нефрите, сахарном диабете, при злокачественных новообразованиях, органических заболеваниях центральной нервной системы.

Противопоказан пчелиный яд в случаях непереносимости к нему, при заболеваниях с наклонностью к кровоточивости, анемиях, беременности и в периоде менструаций. Не показан пчелиный яд при выраженной сердечно-сосудистой недостаточности (II—III степени).

Противопоказан пчелиный яд в предоперационный и послеоперационный периоды лечения.

С известной осторожностью и лишь в условиях стационара следует применять пчелиный яд при наличии сахарного диабета, недостаточной функции почек, язвенной болезни с наклонностью к кровотечению.

Также с известной осторожностью необходимо использовать пчелиный яд у больных с желчно- и почечнокаменной болезнью в связи с наклонностью при этом лечении к обострению заболевания. В профилактических целях следует назначать таким больным одновременно с ядом атропин и антибиотики.

Острые фазы ревматоидного артрита, а также ревматического полиартрита могут служить относительным противопоказанием к применению пчелиного яда. В этих случаях лучше использовать пчелиный яд после спада эксудативной волны по методике, указанной нами выше.

ЛИТЕРАТУРА

Абрикосов А. И. Аллергические изменения сосудистой системы и их роль в патологии. Труды 1-го Моск. мед. ин-та, 1935, т. 1, в. 1, 152—158.

Авиосор М. А. Случай шока от укуса пчелы. Врач. дело, 1930, 8, 607.

Адо А. Д. Вопросы реактивности организма в патологии и клинике некоторых заболеваний. М., 1956.

Алескер Э. М. Лечебное действие пчелиного яда при некоторых заболеваниях. В сб.: Новые материалы по сердечно-сосудистой патологии. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, 1959, т. 48, 62—75.

Алескер Э. М. О возможности замены адренокортикотропного гормона в пробе Торна пчелиным ядом. В сб.: Новые информационные материалы по методике оздоровления внешней среды, предупреждению, диагностике и лечению некоторых заболеваний. Труды Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, 1961, т. 73, 65.

Артемов Н. М. Пчелиный яд, его физиологические свойства и терапевтическое применение. М.—Л., 1941.

Артемов Н. М. Фармакологическая характеристика пчелиного яда. Уч. зап. Горьковск. гос. ун-та, 1951, в. 19, 3—25.

Артемов Н. М. Биологические основы лечебного применения пчелиного яда. В сб.: Пчелы в сельском хозяйстве и медицине. Уч. зап. Горьковск. гос. ун-та, 1962, в. 55, 162—216.

Артемов Н. М., Побережская Т. И. и Сергеева Л. И. Физиологический анализ ганглиоблокирующего действия пчелиного яда. В сб.: Пчелы в сельском хозяйстве и медицине. Уч. зап. Горьковск. гос. ун-та, 1962, в. 55, 217—226.

Артемов Н. М. и Соловьева О. Ф. Об атропиноподобном действии пчелиного яда. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1939, 7, 5, 446—449.

Артемов Н. М., Тарасова Л. Н. и Филимонова А. А. Стимуляция пчелиным ядом гипофизарно-надпочечной системы. Биол. науки, 1960, 1, 86—89.

Артемов Н. М. и Шухгальтер Т. А. Влияние пчелиного яда на свертываемость крови. Уч. зап. Горьковск. гос. ун-та, 1951, в. 19, 89—94.

Архангельский А. А. Лечение пчелиным ядом некоторых болезней уха. Тез. докл. 2-й Лен науч. конф. по использованию продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 25—26.

Астапенко М. Г. Инфекционный неспецифический полиартрит. М., 1956.
Астапенко М. Г. О стероидной гормональной терапии инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита. Тез. докл. Всеросс. конф. терапевтов, Л., 1960, 11—12.
Атабек А. А. Адренокортикотропный гормон и его применение. Клин. мед., 1954, 10, 19—32.
Баграмян Э. Р. Влияние адренокортикотропного гормона на образование воспалительного эксудата и его белковый состав. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, 2, 22—27.
Брусиловский Е. М. и Лившиц А. Е. Ревмоэндокринопатия и спондилоз. Acta rheumatologica, 1930, 11, 44—53.
Булатов П. К. Лечение бронхиальной астмы и хронической неспецифической пневмонии. «Медицинский работник», 1962, 19 октября.
Буханова А. И. Заживление раны и клеточный состав эксудата при введении кортизона и адренокортикотропного гормона. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 2, 9—13.
Валуева Т. К. Влияние гормонов коры надпочечников на водно-солевой обмен. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, 4, 119.
Вайль С. С. Опыт сличения клинических и анатомических диагнозов. Сов. врач. газ., 1935, 8, 607—613.
Вайль С. С. Об изменениях вегетативной нервной системы при хроническом колите. Арх. пат. анат. и патол. физиол., 1936, 2, 1, 45—50.
Вельяминов Н. А. О классификации заболеваний суставов. В кн.: Труды VII съезда российских хирургов. СПб., 1907, 152—162.
Вельяминов Н. А. Клиника болезней суставов. Сифилис суставов. Практич. мед., 1910, VI, 280.
Вельяминов Н. А. Учение о болезнях суставов (с клинической точки зрения). Л., 1924.
Верещагин Н. В. К исследованию позвоночных артерий. Невропатол. и психиат., 1961, 9, 1304—1310.
Вирхов. В кн.: Ревматоидный артрит, под ред. Е. М. Тареева, М., 1959.
Войтик В. Ф. Опыт применения пчелиного яда в клинике внутренних болезней. Клин. мед., 1958, 8, 131—135.
Гасанов С. Г. Влияние соматотропного и адренокортикотропного гормона на некоторые показатели белкового обмена гипофизэктомированных животных. Пробл. эндокр. и гормонотер., 1960, 5, 27—33.
Глин Дж. Х. Кортизонотерапия. Пер. с англ., М., 1960.
Горшков В. А. Лечение пчелиным ядом в условиях амбулатории. Пчеловодство, 1960, 9, 52—53.
Гронсберг Е. Н., Калинина Т. Е. и Фертельмейстер Е. Н. Исследование некоторых свойств пчелиного яда ультрамикрометодом. Сб. работ по количественному ультрамикрометоду. Горький, 1949, 80—86.
Гусева М. П. Комплексное лечение инфекционного неспецифического полиартрита пчелиным ядом и преднизоном. Тез. докл.

2-й Лен. науч. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 19—20.

Даркшевич Л. О. Атрофия мышц при страданиях суставов. Труды 4-го съезда русских врачей в память Пирогова. М., 1882, 658—667.

Даркшевич Л. О. Страдание суставов и мышц при церебральных гемиплегиях. Протоколы заседаний об-ва невропатологов и психиатров, состоявшихся при Императорском Московском университете за 1890—1891 гг., М., 1891, 80—84.

Дьяченко В. Н. и Лизунова М. И. Лечение хронического инфекционого неспецифического полиартрита препаратами пчелиного яда. Тез. докл. 2-й Лен. науч. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 16—17.

Егорова Л. И. Гормональная терапия и некоторые другие методы лечения больных ревматоидным артритом. В кн.: Ревматоидный артрит, под ред. Е. М. Тареева. М., 1959, 175—246.

Ерусалимчик Х. И. Лечение пчелиным ядом седалищных невритов и невралгий. Невропатол. и психиат., 1939, 8, 5, 36—44.

Зайцев Г. П. и Архангельский А. А. О применении яда пчелы в хирургической клинике и механизме его действия. Новый хир. арх., 1956, 5, 42—45.

Зайцев Г. П. и Порядин В. Т. Опыт лечения пчелиным ядом хирургических заболеваний. Пчеловодство, 1958, 2, 47—50.

Зайцев Г. П. и Порядин В. Т. Применение пчелиного яда при заболеваниях артериальных сосудов конечностей. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 6—8.

Захарычева А. А. О содержании 17-кетостероидов в моче при различных эндокринных заболеваниях. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1957, 1, 96—107.

Индрисова К. Г. Применение прополисовой мази при некробациллезе сельскохозяйственных животных. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 73.

Инструкция по применению апитерапии (лечение пчелиным ядом) путем ужалений живыми пчелами. (Утверждено Мед. советом здравоохр. СССР 10/III 1959). В кн.: Пчелы и здоровье человека, под ред. Т. В. Виноградовой и Г. П. Зайцева, М., 1962.

Иориш Н. П. Лечебные свойства меда и пчелиного яда. М., 1956.

Истаманова Т. С. Патологическая гистология нервных элементов стенки кровеносных сосудов человека при некоторых инфекциях. Арх. биол. наук, 1940, 60, 1, 99—113.

Истаманова Т. С. и Алмазова Б. А. Лейкопении и агранулоцитозы. Л., 1961.

Кавецкий Н. Е. и Лизунова М. И. О применении препарата пчелиного яда при гипертонической болезни. Материалы к докладам Поволжской конф. физиологов, биохимиков и фармакологов, Куйбышев, 1957, 102—103.

Казаков И. Ф., Абузаров Ю. Ш. и Аристов А. А. Лечение крупного рогатого скота прополисовой мазью при ящурных поражениях. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по применению

продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 70.
Каплинский С. Я. Белки плазмы крови и их роль в процессах обмена в организме. Успехи совр. биол., 1945, 19, 3, 324—338.
Каримова З. Х. Прополис — новое лечебное средство в медицине. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 80—81.
Касавина Б. С. и Горкин В. В. Микроэлектрофоретическое исследование белков сыворотки крови в клинической биохимии. Вопр. мед. химии, 1955, г. 1, в. 2, 92—94.
Касирский И. А. и Иванов К. П. О комбинированном лечении антибиотиками и кортикостероидными гормонами. Тер. арх., 1959, 1, 13—24.
Кивалкина В. П. Лекарственные формы из прополиса и их антимикробное действие. Тез. докл. 2-й Лен. науч конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 61—62.
Коган Б. Б. Бронхиальная астма. Медгиз, 1950.
Коган Б. Б. Лечение бронхиальной астмы АКТГ и кортикостероидами. Тез. докл. Всесоюз. конф. терапевтов. Л., 1960, 25—26.
Коневский Г. Л. и Дамантович Е. М. К вопросу о влиянии некоторых физиотерапевтических процедур на уровень сахара крови у артритиков. Физиотерапия, 1928, 4, 50—57.
Кононенко И. Ф. О наличии кортикостероидов в препарате пчелиного яда мелиссин и влияние его на организм. Тез. докл. науч.-практ. конф. Харьковского мед. ин-та. Хорьков, 1956, 35—37.
Кононенко И. Ф. Применение пчелиного яда мелиссина с лечебной и профилактической целью. XVII Международный конгресс по пчеловодству. М., 1958, 143—156.
Кончаловский М. П. О начальных признаках хронического ревматизма. Клин. мед., 1932, 10, 19—22, 858—864.
Кончаловский М. П. Ревматизм. Труды 9-го съезда терапевтов СССР. М., 1932, 67.
Корнилов А. А. Артропатическая амиотрофия. Летопись хирургич. общества, М., 1890, 161—173.
Корнилов А. А. Мышечные похудания при страданиях суставов, костей и прилежащих частей, ч. I и II. М., 1895.
Коштоянц Х. С. Сравнительные исследования об энзимохимической природе нервного возбуждения и выводы из них. VII Всесоюз. съезд физиологов, биохимиков, фармакологов. М., 1947, 343—347.
Кравец Н. П. Два случая внезапной смерти от укуса пчелы. Врач. дело, 1957, 8, 982.
Криволуцкая Е. Г. Пчелиный яд как лечебное средство при невралгии тройничного нерва. Тез. докл. 2-й Лен. науч. конф. по использованию продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 26—27.
Кричковский Г. Ф. Функциональное состояние печени при инфекционных неспецифических и некоторых других видах полиартритов. Тер. арх., 1957, 5, 39—47.
Курковский В. К. К вопросу о морфологическом состоянии нервной системы человека при бациллярной дизентерии. Арх. биол. наук, 1939, 55, 3 (9).

Кушелевский Б. П. Инфекционные заболевания суставов. Свердловск, 1945.
Кырге К. и Хансон Х. Влияние снотворных на функцию коры надпочечников. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, 3, 39—41.
Лебедев Д. Д. Некоторые решенные и нерешенные вопросы ревматизма и примыкающих к нему заболеваний. М., 1959.
Лебедева М. Б. Влияние стероидных гормонов коры надпочечника на азотистый обмен. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, 4, 118.
Лейтес С. М. Влияние адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизона на гликемию, глюкозурию и кетонемию при экспериментальном диабете. Пробл. эндокринол. и гормотер., 1955, 6, 47—56.
Лефф С. Современные направления в изучении ревматизма (перевод с английского). Сов. мед., 1955, 12, 25—32.
Любарский И. В. Пчелиный яд как лечебное средство. Газета «Казанский телеграф», 1897, 19 августа.
Макаренко И. И. Клинические варианты течения и дифференциальный диагноз ревматоидного артрита. В кн.: Ревматоидный артрит. Медгиз, 1959, 47—119.
Максименко В. И. Применение пчелиного яда и меда при некоторых заболеваниях глаз. Тез. докл. 2-й Лен. науч. конф. по использованию продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 31—32.
Марковникова Е. В. и др. Опыт изучения функционального состояния печени при инфекционных артритах в условиях лечения их физическими методами. Труды научн. сессии, посвящ. 25-летию Гос. ин-та физиотерапии (1920—1945), в. XI, ч. II, М., 1948, 191—216.
Марченко А. И. Применение прополиса в стоматологии. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 57—58.
Медник Г. Л. Влияние АКТГ и кортизона на сосудистую проницаемость. Пробл. эндокринол. и гормонтер., 1957, 2, 40—43.
Могильницкий Б. Н. и Бруштейн М. С. Изменения вегетативной нервной системы при дизентерии. Невропатол. и психиат., 1941, 5, 78—86.
Неверова Н. В. Отдаленные наблюдения хронических инфекционных полиартритов у детей, лечившихся пчелиным ядом. Тез. докл. 2-й Лен. науч. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 17—18.
Нестеров А. И. Классификация ревматических заболеваний и заболеваний суставов разного происхождения. Томск, 1935.
Нестеров А. И. Роль терапевта в борьбе с ревматизмом и болезнями суставов. Тер. арх., 1948, XX, 4, 8—12.
Нестеров А. И. Вопросы этиологии, лечения и профилактики ревматизма. Клин. мед., 1958, 5, 3—17.
Нестеров А. И. О применении стероидных гормонов в лечении больных ревматизмом. Тез. докл. Всеросс. конф. терапевтов. Л., 1960, 35—36.
Нестеров А. И., Иевлева П. В. и Сигидин Е. А. О так называемых коллагеновых болезнях. Тер. арх., 1957, 2, 3—17.

Нестеров А. И. и Сигидин Я. А. Клиника коллагеновых болезней. М., 1961.
Ойвин М. А., Басок М. С. и Ойвин В. И. Значение электрофоретических исследований белков сыворотки крови для клиники внутренних заболеваний. Клин. мед., 1951, 4, 52—58.
Пегасова Д. П. и Носкова В. А. О содержании гиалуронидазы в слюнных железах и теле кровососущих двухкрылых. Уч. зап. Горьковск. гос. университета, 1951, т. XXI, 157—163.
Перцуленко В. А. Пчелиный яд в терапии инфекционных неспецифических (ревматоидных) артритов. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по примен. продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 21—22.
Петров В. А. Лечение пчелиным ядом невралгии тройничного нерва. Здравоохранение Белоруссии, 1960, 12, 43—44.
Порядин В. Т. Лечение больных деформирующим полиартритом и спондилоартритами пчелиным ядом. Казанск. мед. журн., 1962, 7, 73—75.
Предтеченский А. М. Комбинированное лечение артритов. Тер. арх., 1933, 7—8, 724—730.
Предтеченский А. М. Ревматизм и заболевания суставов неревматического характера. Иваново, 1948.
Протасова Г. Н. Влияние кортина и дезоксикортикостерона на восстановление процесса азотистого обмена у белых крыс, нарушенного при белковой недостаточности. Автореф. дисс. М., 1952.
Рабинович И. М. Бактерицидное действие прополиса на микробактерии туберкулеза. Тез. докл. 2-й Лен. науч. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 59—60.
Ратнер А Ю. Клиника, диагностика и лечение «шейной мигрени». Казанск. мед. журн., 1962, 4, 35—38.
Рохлин Д. Г. Рентгенодиагностика заболеваний суставов. Л., т. 1, 1936; т. 3, 1941.
Рубашова А. Е. Частная рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Киев, 1961.
Сальников В. И. Лечение пчелиным ядом методом ужаления грудных радикулитов и стенокардии в терапевтической клинике Института им. Склифосовского. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по использованию продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 27—28.
Свиричевская В. В. Об изменениях состава крови при лечении больных хроническим неспецифическим полиартритом адренокортикотропным гормоном и кортизоном. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 4, 65—71.
Синицин Р. Г. Отдаленные результаты применения мелиссина у детей. Тез. докл. 2-й Лен. науч. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960, 29—30.
Скворцов М. А. Развитие патологической анатомии детских заболеваний в СССР с 1917 по 1942 г. Педиатрия, 1944, 1, 9—17.
Смирнов Н. П. Влияние кортизона на проницаемость сосудов. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1955, 11, 12—16.
Сперанский А. Д. К вопросу о патогенезе ревматизма. Клин. мед., 1934, 9, 1224—1228.
Степанова М. А. Пчелиный яд и прополис в дерматологии. Те-

зисы докл. 2-й Лен. науч. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии., Л., 1960, 66—67.
Степанян Е. П. и Перчикова Г. Е. К вопросу об активности гиалуронидазы в сыворотке крови больных ревматизмом. Тер. арх., 1956, 5, 5—8.
Степанян П. Н. Хроническая дизентерия. Медгиз, 1947.
Стражеско Н. Д. Проблема ревматизма. Киевск. мед. журн., 1930, 3—4, 3—26.
Строганова Е. В. Изменение в гипофизе и коре надпочечников при экспериментальных аллергических артритах и применении АКТГ и кортизона. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1960, 1.
Сура В. В. и Макаренко И. И. Поражение почек как одно из наиболее тяжелых проявлений ревматоидного артрита. В кн.: Ревматоидный артрит, под ред. Е. М. Тареева. М., 1959, 119—131.
Тареев Е. М. К вопросу о классификации заболеваний суставов. В кн.: Ревматоидный артрит, под ред. Е. М. Тареева, М., 1959, 7—47.
Тонких А. В. К физиологии гипоталамо-гипофизарной системы. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1955, 3, 3—9.
Трофимова Т. М. Белковые фракции сыворотки крови при ревматических и инфекционных полиартритах. Клин. мед., 1952, 5, 79—83.
Халифман И. Пчелы. М., 1953.
Филипчин В. И. и Ботвинник Л. М. Случай alopecia totalis, леченной АКТГ. Пробл. эндокринол., гормонотер., 1958, 2, 107.
Фишков Е. П. О терапевтическом применении препарата пчелиного яда. Клин. мед., 1954, 8, 20—25.
Чазов Е. П. Состояние мукополисахаридов (гиалуроновой кислоты) при ревматизме. Тер. арх., 1956, 5, 8—14.
Шарапова Г. Я. и Багнева М. Д. Лечение больных гнездной и тотальной плешивостью АКТГ и кортизоном. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, 2, 111—112.
Шишонин А. Я. Лечение пчелиным ядом в Казанской дорожной поликлинике. Тез. докл. 2-й Лен. научн. конф. по применению продуктов пчеловодства в медицине и ветеринарии. Л., 1960.
Abderhalden R. Vitamine, Hormone, Fermente. Basel, 1953.
Ackermann D., Mauer H. Über das Bienengift und seine Beziehung zum Histamin. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1944, 247, 6, 623—631.
Ammitzbol F., Snorrason E. Morbidity of rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis., 1953, 12, 230.
Anton H. Immunit. Forsch., 1944, 4.
Assmann. Die klinische Röntgendiagnostik. Leipzig, 1924. Цит. по Д. Г. Рохлину, 1936.
Arthus M. Recherches expérimentales sur le venin des abeilles. C. R. Soc. Biol., 1919, 82, 414.
Attal C. Arch. malad. coeur. vaisseaux, 1955, 1, 48, 60—75. Реф.: Вопросы патологии серд.-сосудистой системы, 1956, 2, 38—43.
Barre J. A. Arthrite vertébrale chronique et troubles médullaires. Rev. neurol., 1926, 6—12.

Bärtschi-Roschix W. Migraine cervicale. Bern, 1949.
Beck B. F. Bee Venom Therapy. Bee venom, its nature and its effect on arthritic and rheumatoid conditions. London — New York, 1935.
Binet L., Burstein M. Recherches sur le venin d'abeilles. Presse méd. 1939, 81—88, 1477—1478.
Bunim J. J. a. oth. Rheumatoid arthritis. A review of recent advances in our knowledge concerning pathology, diagnosis and treatment. J. Chron. Dis., 1955, 1—2, 168—210.
Campbell A. M., Phillips D. G. Cervical disk lesions with neurological disorder. Brit. Med. J., 1960, 481—485.
Ceranke L. Transcerebrale Bienengift—Jontophorese bei arteriellem Hochdruck. Med. Klin., 1937, 18, 604.
Collins D. H. Observations on pathology of acute rheumatism and rheumatoid arthritis. Ann. Rheumat. Dis., 1939, 1, 38—45.
Dawson M. H. Oltstead M., Boots R. H. Bacteriologic investigations on blood synovial fluid and subcutaneous nodules in rheumatoid (chronis infectious) arthritis. Arch, Int. Med., 1932, 49, 2,173—180.
Dirr K., H. Graeber. Klinische Beurteilung der Bienengiftsalbe Forapin und deren Bezehungen zum Cholesterin - Stoffwechsel. Klin. Wschr., 1936, 41, 1483—1485.
Dold H. Immunisierungsversuche gegen das Bienengift. Zschr. Immunitätsforsch. und exper. Ther., 1917, 3, 284—293.
Dresner E. A. Aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Am. J. Med., 1955, 18, 1, 74—111.
Dufey G. Behandlung der Pleuritis sicca mit Forapini. Münch. med. Wschr. 1937, 8, 896—897.
Enders J. a. oth. Immunity in Mumps. J. Exper. Med., 1945, 81, 93 — 117.
Edström G. Rheumatoid arthritis and trauma. Acta med. Scand., 1952, 142, 11.
Endröczi E. A new biological method for adrenocorticotropic hormone (ACTH) estimation. Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1954, VI, 4, 397—401.
Endröczi E., Kovacs S., Lisak R. Die Wirkung der Hypothalamusreizung auf das endocrine und somatische Verhalten. Endokrinologie, 1956, 33, 5/6.
Endröczi E., Mess B. Einfluß von Hypothalamusläsionen auf die Funktion des Hypophysen -Nebennierenrindensystems. Endokrinologie, 1955, 33, 1/2, 1—8.
Endröczi E., Szalay J., Lissak K. Untersuchungen über die Entwicklung der Funktion des Hypothalamus — Hypophysen — Nebennierenrindensystems bei neugeborenen Ratten mit chronischen Tiefenelectroden. Endokrinologie, 1957, 34, 5—6, 331—336.
Endröczi E., Toth K. Analitical studies on the ontogenetical development of humoral adaptation. Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1955, VIII, 1, 33—42.
Essek H. E., Markowitz J., Mann F. C. The physiology action of the venom of the honey-bee (apis mellifera). Am. J. Physiol., 1930, 94, 209—214.
Feldberg W., Kellaway C. H. Liberation of histamine from the perfused lung by snake venom. J. of Physiol., 1937, 3, 90, 257—279.

Feldberg W., Kellaway C. H. Liberation of histamine and Formation of Lysocithinlike substances by Cobravenom. J. of Physiol., 1938, 2, 94, 187—226.
Fischer F., Dörfel H. Das Gift der Honigbiene. Biochem. Zschr., 1953, 324, 465—475.
Fischer F., Neumann P. Das Gift der Honigbiene. Biochem. Zschr., 1953, 384, 447—475.
Flury F. Über die chemische Natur des Bienengiftes. Arch. exper. Path. u Pharmak., 1920, 85, 319—338.
Forster K. A. Chemie und medicinische Verwendung des Beinengiftes. Pharmazie, 1949, 11, 499—503.
Gedda P. O. On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis. Acta med. Scand., 1955, 150, 443—452.
Habermann E. Zur Pharmakologie des Melittin. Arch. exper. Path. u. Pharmak., 1954, 222, 173—175.
Habermann E. Untersuchungen über die Hemmung der Blutgerinnung durch Bienengift. Arch. exper. Path. u. Pharmak., 1954, 223, 182—197.
Habermann E. Eigenschaften und Anreicherung der Hyaluronidase von Bienengift. Biochem. Zschr., 1957, 329, 1—10.
Habermann E., Mahmoud M. A., Karemi E. Antibody formation by protein components of bee venom. Nature, 1956, 178, 4546, 1349.
Habermann E., Neumann W. P., Neumann W. Reinigung der Phospholipase A von Bienengift. Naturwissenschaften, 1956, 4, 84.
Haag F. E., König H. Die Behandlung des Heufiebers mit Bienengift. Klin. Wschr., 1936, 37, 13—21.
Hahn G. Über das Bienengift. Österreichische Chemikerzeitung, 1939, 3, 57—64.
Hansen K. B. Электрофоретические исследования при ревматических заболеваниях. Реф.: Вопросы патологии серд.-сос. системы. 1955, 2, 36.
Hench P. S. a. oth. The effects of a hormone of the adrenalcortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc. Majo. Clin., 1949, 24, 181—197.
Henschler D. Hoher Acetylcholingehalt von Bienenfuttersäften. Naturwissenschaften, 1954, 6, 142.
Henschler D. Zur Identifizierung von Cholinesterin in biologischen Material inbesondere von Acetylcholin in Bienenfuttersäften. Hoppe-Seylers Zschr. physiol. Chemie, 1956, 305, 1, 34—41.
Hollander J. L., Brown E. M. Diagnosis in the arthritides. Med. Clin. North Amer., 1951, 35, 1749.
Hollander J. L. Ed. Comproés Arthritis and allied Conditions. Philadelphia, 1954.
Jacques R. Vergleichende Fermentuntersuchungen an tierischen Giften (Cholinesterase, Lecithinase, Hyaluronidase). Helv. physiol. Acta, 1955, 13, 113—120.
Kämmerer H. Desensibilisierung gegen Bienengift. Münch. med. Wschr., 1941, 34, 939.

Kellgren Y. H. Connective tissue studies of rheumatoid disease, VIII Congrès Internat. des maladies rheumatismales. J. Rapports, Genève—Paris, 1953, 21—29.
Kukowka A. Zschr. Kinderheilk., 1955, Bd. 14, 24—30.
Kunert W. Pathologische Veränderungen an der Arteria vertebralis und ihre Bedeutung für die cerebrale Durchblutung. Dtsch. Arch. klin. Med., 1957, 204, 4, 375—392.
Kropp J. G., Heffer E. T., Scacman N. H. Электрофоретические исследования при ревматизме. Реф.: Вопр. серд.-сос. патологии, 1954, 5, 46—47.
Langer J. Über das Gift unserer Honigbiene. Arch. exper. Pathol. u. Pharmak., 1897, 38, 5/6, 8, 331—396.
Langer J. Untersuchungen über das Bienengift, Abschwächung und Zerstörung des Bienengiftes. Arch. intern. de Pharm. et de Therap., 1899, VI, 181.
Langer J. Versuche zur Anwendung von Bienenstich und Bienengift als Heilmittel bei chronischen rheumatischen Erkrankungen des Kindesalters. Jahrbuch d. Kinderheilk., 1915, 81.
Lavie P. Action antibiotique de quelques substances provenant de l'abeille ou de la ruche sur Bacillus larvae et Bacillus alvei. C. R. de l'Acad. des Sci., 1959, 248, 455—456.
Lilon. Rev. neurot., 1928, 2, 19.
Lium R. Observation on the etiology of ulcerative colitis. Am. J. Med. Sci., 1949, 197, 6, June.
Long C. H., Katrin B., Fry E. G. The adrenal cortex and carbohydrate metabolism. Endocrinology, 1940, 26, 309.
Lyssy R. Recherches expérimentales sur le venin des abeilles. Arch. intern. Physiol., 1921, 16, 277.
Mazaud R., Labegorre J., Moissinac J. Etapes biocliniques d'un cas mortel d'envenimation par piqures d'abeilles. Bull. méd. de l'Afrique occidentale Franc., 1957, 11, 1, 83—86.
Morgenroth J., Carpi N. Über ein Toxolecitid des Bienengiftes. Berl. klin. Wschr., 1906, 44, 1424—1425.
Müller W. Pathologische Physiologie der Wirbelsäule. Leipzig, 1932.
Neumann W. Neuir Untersuchungen über die Giftstoffe von Bienen und Schlangen. Naturwissenschaften, 1954, 14, 322—326.
Neumann W., Habermann E. Beiträge zur Charakterisierung der Wirkstoffe des Bienengiftes. Arch. exper. Path. u. Pharmak., 1954, 222, 367—387.
Neumann W., Habermann E. Über Crotaetin das Haupttoxin des Giftes der brasilianischen Klapperschlange. Biochem. Zschr., 1955, 327, 170—185.
Neumann W., Habermann E. Zur elektrophoretischen Fraktionierung tierischer Gifte. Naturwissenschaften, 1958, 12, 286—287.
Neumann W., Habermann E., Hansen. Differenzierung von zwei hämolysierenden Faktoren im Bienengift. Arch. exper. Path. u. Pharmak., 1953, 217, 130—143.
Neumann W., Stracke A. Untersuchungen mit Bienengift und Histamin an der Formaldehydarthritis der Ratte. Arch. exper. Path. u. Pharmak., 1951, 813, 8—17.

Oka M. a. oth. Response of plasma 17-Hydroxycorticosteroids to intravenous ACTH infusion in normal children. Ann. Paediat. Fenniae, 1957, 1, 3, 97—108.
Ortel S., Markwardt F. Untersuchungen über die antibakteriellen Eigenschaften des Bienengiftes. Pharmazie, 1955, 10, 12, 743—746.
Perrin M., Cuénot A. Rheumatisme et venin d'abeilles. Rev. medicale de l'Est, 1933, LXI, 261.
Perlman G. E., Kaufman D. Electrophoretic distribution of proteins in serum plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest., 1946, 25, 231.
Phisalix C. Recherches sur le venin d'Abeilles. C. R. Acad. Sci., 1904, 139, 326—329.
Phisalix. Animaux venimeux et venins. La fonction venimeuse chez les animaux; les appareils venimeux, les venins et leur propriétés; les fonctions et usages des venins; l'envenimation et son traitement. Paris, 1922.
Reipert M. Zur Kenntnis des Bienengiftes. Schweiz. med. Wschr., 1937, 67, 515—516.
Ridl G., Hrabane J. Metabolisus krevnich bilkovin u ránětlivých onemocnéni kloybnich. Fysiatr. věst., 1956, 34, 2, 93—98.
Schmidt-Lange W. Die keimtötende Wirkung des Bienengiftes. Münch. med. Wschr., 1941, 88, 935—936.
Seel H., Carls H., Lodenkämpfer H. Über die Wirkung des Bienengiftes auf das Blutbild und die Kalk- und Phosphorausscheidung im Urin im Vergleich zu Dichloräthylsulfid. Dtsch. med. Wschr., 1936, 19, 766—768.
Sokoloff Z. The heart in rheumatoid arthritis. Am. Heart J., 1953, 45, 5, 635—643.
Solem J. H., Holterman H., Skogrand A. Response of the Adrenal Cortex to Corticotrophin from Human Infantile Pituitary Glands. Lancet, 1958, 22 Febr., 7017, 414—415.
Teilum G., Lindahl A. Frequency and Significance of amyloid changes in rheumatoid arthritis. Acta med. Scand., 1954, 149, 6, 449—455.
Terc F. Über eine merkwürdige Beziehung des Bienenstiches zum Rheumatismus. Wien med. Presse, 1888, 35, 1261—1263; 37, 1386—1388; 38, 1359—1362; 39, 1393—1394; 40, 1484—1486.
Tetsch Chr., Wolff K. Untersuchungen über Analogien zwischen Bienen- und Schlangen (crotalus)-gift. Biochem. Zschr., 1934, 288, 126—136.
Weidmann H., Moller E. Die Wirkung von Bienengift auf das Hypophysen-Nebennieren-System der Ratte. Arch. exper. Path. u. Pharmak., 1953, 220, 465—468.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЭММА МИХАЙЛОВНА АЛЕСКЕР

Пчелиный яд в клинике внутренних болезней

Редактор Б. М. Равкинд
Техн. редактор Т. И. Бугрова
Корректор Г. В. Ананьев

Сдано в набор 3/IX 1963 г. Подписано к печати 31/I 1964 г.
Формат бумаги 84 × $108^1/_{32}$. Бум. л. 2,063 Печ. л. 4,125
Условных л. 6,765 Учётно-изд. л. 7,26 Тираж 42000 экз. ЛБ—54
Заказ 1333 М-31022 Цена 36 коп.

Издательство «Медицина». Ленинград,
Д-104, ул. Некрасова, д. 10.
Типография им. Володарского Ленизддата,
Фонтанка, 57

36 коп.